

Д.В. Куприч, ЗАО «АЛСИ Фарма», Москва

Роль и место кардиологических препаратов ЗАО «АЛСИ Фарма» для блокады «порочных кругов» атеросклероза и гипертонической болезни

ЗАО «АЛСИ Фарма» — российская фармацевтическая компания, чутко откликающаяся на запросы российских потребителей лекарств, стремится в своей деятельности находить оптимальные решения для построения цепочки врач-лекарство-пациент. Мы предлагаем потребителям зарегистрированные в установленном порядке лекарственные средства — воспроизведенные препараты высокого качества по доступной цене, активно применяемые во всем мире для лечения пациентов, как в амбулаторной, так и в стационарной практике.

ЗАО «АЛСИ Фарма» обладает современной базой для производства новых лекарств, вот уже почти 9 лет выпускает широко востребованные средства, такие как Винпоцетин, Дроптаверин, Кетотифен, Мелоксикам, Амброксол, Карбамазепин, Галоперидол, Флуоксетин, Симвастатин, Триметазидин, Домперидон и др. Оборудование, персонал и планировка завода в г. Кирове соответствуют основным требованиям ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» (российский аналог GMP), предприятие имеет лицензию Минздравсоцразвития РФ для производства твердых дозированных лекарственных форм.



В статье представлен обзор кардиологических препаратов ЗАО «АЛСИ Фарма», применяемых для лечения и профилактики атеросклероза и гипертонической болезни.

Ключевые слова: атеросклероз, холестерин, артериальная гипертензия, иАПФ, БМКК, аторвастатин, симвастатин, лизиноприл, амлодипин, индапамид.

Атеросклероз — хроническое заболевание, характеризующееся патологическими изменениями стенок артерий, такими как утолщение и затвердевание, из-за чего они теряют свою эластичность [3]. Большинство форм атеросклероза является атеросклерозом, то есть вызывается образованием жирных бляшек и отложений на внутренних стенках данных артерий. При атеросклерозе липопротеиды, переносящие холестерин (ХС) путем циркуляции в крови организма, постепенно откладывают его на внутренней выстилке артерий. И если сначала это просто мелкие пятна, то затем они могут превращаться в крупные бляшки и сгустки, а это может значительно затруднять кровоток, приводя к образованию смертельно опасных для внутренних органов и самой жизни человека тромбов. Отсюда возможны и инфаркт миокарда при повреждении коронарных артерий, и инсульт при повреждении сосудов мозга, и заболевания периферических артерий, например, ног.

Атеросклероз — одна из основных причин заболеваемости и смертности в промышленно развитых странах — ежегодно отнимает больше жизней, чем все формы рака вместе взятые. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является самым распространенным и серьезным последствием данного заболевания.

К основным факторам риска ИБС относят гипертонию, курение, дислипидемию, преждевременную ИБС у родственников первого поколения, сахарный диабет.

При наличии нескольких факторов их воздействие синергично. Один из главных факторов риска ИБС — дислипидемия. Как уже хорошо известно, имеется тесная прямая зависимость между уровнем ХС и ХС ЛПНП (холестерин липопротеидов низкой плотности) в сыворотке крови и смертностью от ИБС [7]. Избавиться от артериальной гипертонии и вредной привычки к курению возможно с помощью медикаментозных средств, а также изменив свой образ жизни. Изменение образа жизни занимает важное место и в системе мер, направленных на коррекцию дислипидемии. Однако во вторичной профилактике основную роль играет применение гиполипидемических (липидмодулирующих) средств.

Контроль уровня ХС и липопротеидов крови у больных сердечнососудистыми заболеваниями — важнейшая обязанность врача и пациента. Современные биохимические тесты позволяют определять в лаборатории концентрацию холестерина с точностью до 3-х значащих цифр (цельная часть и дробь с двумя знаками после запятой при измерении в ммоль/л), что вполне достаточно для постановки диагноза гиперхолестеринемии. Норма общего ХС в крови составляет примерно от 3,10 до 5,70 ммоль/л.

Холестерин представляет собой воскообразную субстанцию в любом животном организме. В чистом виде ХС — это белое кристаллическое вещество без запаха

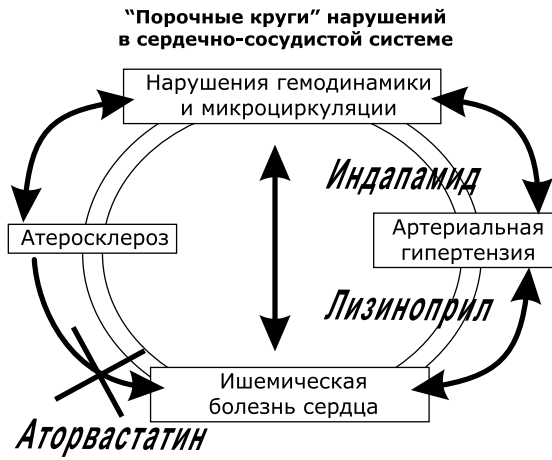


Рис. 1. «Порочные круги»

и вкуса. ХС необходим для жизни, так как является первичным компонентом мембран клеток и стартовым компонентом для синтеза многих веществ в организме: желчных кислот, стероидных гормонов и витамина D. ХС в норме поступает в организм с пищей. При недостаточном поступлении с пищей компенсаторная система организма регулирует его синтез в печени.

Контроль уровня ХС в крови необходимо начинать с диеты. Его больше всего в продуктах животного происхождения, а из доступных большинству россиян продуктов питания наиболее богаты ХС яйца и животный жир, а также мозг, свиная печень. Потребление животного жира и яиц больными с гиперхолестеринемией должно быть резко ограничено. Яйца входят в состав многих пищевых рецептов (хлебобулочные изделия, майонез и прочие), поэтому полностью отказаться от них, вероятно, невозможно, но желательно исключить их из своего рациона в чистом виде. Причем недостаток белка из-за отказа от яиц следует восполнять, например, рыбой и морепродуктами, нежирным мясом, а нехватку витаминов — витаминными комплексами, с богатой палитрой витаминов группы В, а также витамином С и жирорастворимыми витаминами. Для тех, чей уровень ХС в крови повышен, можно рекомендовать следующее [3]:

- 1) снизить общее потребление жиров;
 - 2) частично или полностью заменить в рационе насыщенные жиры ненасыщенными (как правило, вместо животных жиров употреблять растительные, однако надо учитывать, что имеются в виду не гидрогенизированный растительный жир (маргарин, дешевые варианты шоколадных плиток и др.) и не масло какао, а, в частности, подсолнечное, оливковое или рапсовое масло; некоторые животные жиры также доказали свою полезность в профилактике сердечнососудистых заболеваний, например, рыбий жир на основе омега-3 жирных кислот и др.);
 - 3) уменьшить в рационе питания пищу, содержащую ХС.
- В настоящее время наиболее эффективными гиполипидемическими препаратами являются ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины): аторвастатин (липитор, липримар), ловастатин (мевакор), правастатин (липостат), симвастатин (зокор), флувастатин (лескол).

Статины — ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазы (ГМК-КоА-редуктазы) — представляют собой лекарственные препараты с разным

химическим строением. Одни из них являются производными грибов (ловастатин, правастатин и симвастатин) и поэтому относятся к полусинтетическим препаратам, другие — флувастатин, аторвастатин, цервистатин — являются чисто синтетическими соединениями. Несмотря на различия в химическом строении, все представители статинов оказывают сходный фармакологический эффект, проявляющийся в частичном обратимом ингибировании ГМК-КоА-редуктазы, что приводит к снижению скорости синтеза ХС в клетках печени [10]. Статины оттеснили на второй план традиционные гиполипидемические средства — никотиновую кислоту, фибраты и анионообменные смолы.

В РФ в 2000 г. наибольший объем продаж статинов был у симвастатина. В США аторвастатин (объемы продаж которого в 2001 г. превысили 2 млрд. долл.) вытеснил симвастатин с позиции лидера продаж в группе статинов в этот период времени. Основная причина этого — впечатляющее действие препарата на уровни липидов крови: **аторвастатин снижает не только содержание холестерина (ХС), но и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в большей степени, чем любой из разрешенных к применению статинов, а также значительно снижает уровень триглицеридов (ТГ), причем эти эффекты сопровождаются некоторым повышением холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).**

Благодаря высокой гиполипидемической активности аторвастатина при его применении быстрее и у большей доли пациентов, чем при использовании других статинов, достигаются целевые уровни ЛПНП. По данным некоторых исследований, аторвастатин позволяет достичь необходимого снижения почти в 90% случаев, тогда как этот показатель для симвастатина и ловастатина не превышает 79% [7] (рис. 2).

Накопленные к настоящему времени данные указывают на то, что аторвастатин обладает высокой гиполипидемической активностью и широким спектром действия на липиды крови. Его применение позволяет добиться стабильной коррекции дислипидемии с достижением целевых уровней ХС ЛПНП у значительной доли больных. Длительное применение аторвастатина у большого числа больных продемонстрировало малое число осложнений, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности препарата. Стоимость

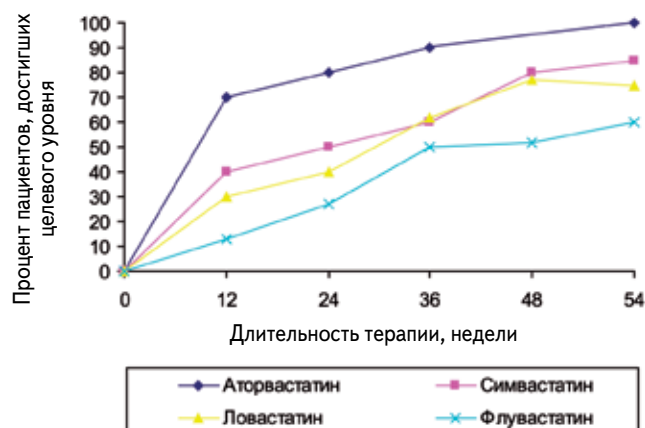


Рис. 2. Сроки и доля пациентов (в процентах), достигших целевого уровня снижения ХС ЛПНП за один год лечения оригинальными статинами, зарегистрированными в РФ [7]

достижения сопоставимого гиполлипидемического эффекта при применении аторвастатина ниже, чем при применении других оригинальных статинов. Согласно результатам фармакоэкономического анализа использование аторвастатина может оказаться привлекательным для вторичной профилактики ИБС и способствовать повышению уровня оказываемой медицинской помощи больным ИБС в России [6; 10].

Артериальная гипертензия, доля которой в структуре общей смертности равна 20–50%, является одним из основных факторов смертности от сердечнососудистых заболеваний, а также причиной заболеваемости с последующей инвалидностью и связанных с нею расходов на лечение. Терапия современными антигипертензивными препаратами, обеспечивающая надежный контроль артериального давления (АД) — снижение цифр диастолического артериального давления ниже исходных значений 90–105 мм рт.ст., приводит к уменьшению риска инсульта на 35–40%, а ИБС на 15–20%.

Многочисленные исследования позволили установить безусловные показания к применению ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ):

- артериальная гипертензия,
- сердечная недостаточность,
- инфаркт миокарда,
- асимптомная дисфункция левого желудочка (ЛЖ),
- диабетическая нефропатия.

Спектр показаний к применению иАПФ, в связи с установлением новых положительных эффектов и изучением механизмов действия этой уникальной группы лекарственных средств, продолжает постоянно расширяться.

Значительно меньше внимания уделялось тому обстоятельству, что в ряде исследований при длительном применении иАПФ наблюдалось снижение смертности не только от сердечнососудистой патологии, но и общей смертности, т.е. не от кардиальных причин. В настоящее время наиболее широкие возможности воздействия не только на нормализацию уровня АД, но и на улучшение целого ряда других показателей гемодинамики, сопутствующих артериальной гипертензии, имеются у лизиноприла.

Лизиноприл — это длительно действующий иАПФ III поколения, который поступает в организм в активной форме, не содержит сульфгидрильной группы, являющейся причиной ряда побочных эффектов, и не биотрансформируется в печени [4].

Показания к применению:

- Артериальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами);
- Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии для лечения больных, принимающих препараты наперстянки и/или диуретики);
- Раннее лечение острого инфаркта миокарда (в первые 24 часа со стабильными показателями гемодинамики для поддержания этих показателей и профилактики дисфункции ЛЖ и сердечной недостаточности);

- Диабетическая нефропатия (снижение альбуминурии у инсулинозависимых больных с нормальным АД и инсулинонезависимых больных с артериальной гипертензией).

Лизиноприл обладает всеми преимуществами препаратов своего класса. Его эффективность в отношении улучшения прогноза артериальной гипертензии, не уступающая эффективности блокаторам бета-адренорецепторов и диуретикам, была показана в исследовании STOP-2 (The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension, 2000) [1].

Применение лизиноприла с первых суток острого инфаркта миокарда позволяет улучшить показатели выживаемости больных в ранние и поздние сроки заболевания, в значительной степени снизить частоту развития сердечной недостаточности и дисфункции ЛЖ (GISSI-3, 1996) [5].

В исследовании TROPHY установлено, что при использовании лизиноприла у пациентов с ожирением II–III степени нормализация АД достигается в 60% случаев, в то время как при лечении гидрохлортиазидом — всего в 43%. При этом большинству пациентов требуются небольшие дозы лизиноприла (более 50% пациентов получали его в дозе 10 мг/сут) и сравнительно высокие дозы гидрохлортиазида (около 45% пациентов получали его в дозе 50 мг/сут).

Важным достоинством лизиноприла является отсутствие печеночного метаболизма, что позволяет применять препарат у пациентов с заболеваниями печени, в том числе, алкогольного генеза. Получены интересные данные, свидетельствующие о регрессе поражения органов-мишеней (в частности, гипертрофии миокарда ЛЖ) на фоне лечения лизиноприлом, а также улучшение функции эндотелия (Rizzoni D., 1997). Интересны результаты применения лизиноприла у пациентов с сахарным диабетом без артериальной гипертензии: у этих пациентов на фоне длительной (в течение 40 недель) терапии отмечался выраженный нефропротективный эффект: значительно уменьшилась микроальбуминурия (на 48%), при этом уровень калия достоверно не изменялся.

Препарат лизиноприл обладает следующими уникальными фармакологическими особенностями:

1. Поступает в организм в активной форме и не биотрансформируется в печени, поэтому возможно применение у пациентов с нарушениями функции печени; отсутствует взаимодействие на уровне печени с лекарственными веществами и алкоголем.

2. Предпочтительное средство для комбинированной терапии с сердечными гликозидами, антикоагулянтами, антиаритмическими препаратами и др., так как не связывается с белками плазмы крови и не меняет фармакокинетику других препаратов.

3. Надежный контроль гемодинамики обеспечивается однократным приемом и сохраняется на протяжении 24 часов, начало действия — через 2–4 часа, максимум действия — через 4–6 часов после приема.

Группы пациентов, которым предпочтительно назначение лизиноприла:

- пациенты с нарушенной функцией печени, в том числе алкогольного генеза;

- тучные пациенты;
- пациенты с сахарным диабетом [2];
- пациенты с недостаточным эффектом от лечения другими иАПФ.

Таким образом, лизиноприл является надежным, эффективным и безопасным препаратом, который можно рекомендовать для длительной терапии сердечнососудистых заболеваний.

Среди гипотензивных и антиангинальных препаратов, производимых ЗАО «АЛСИ Фарма», недавно появился новый препарат **Амлодипин таблетки 5 мг и 10 мг**, относящийся к группе антагонистов кальция. По современным представлениям, антагонисты кальция — это большая и достаточно неоднородная по химической структуре группа лекарственных препаратов, объединяемых одним общим свойством — конкурентным антагонизмом в отношении потенциалзависимых кальциевых каналов клеточных мембран. Антагонисты кальция действуют на L-тип, или медленные кальциевые каналы, поэтому эту группу лекарственных средств более точно называют «блокаторы медленных кальциевых каналов» (БМКК). Приоритет открытия соединений, селективно блокирующих направленный внутрь клетки ток ионов кальция, принадлежит А. Fleckenstein (1964 г.). Им же впервые был предложен в 1969 г. термин «антагонисты кальция» для обозначения фармакологических свойств препаратов, которые обладали одновременно коронарным вазодилатирующим и отрицательным инотропным эффектом [9].

Амлодипин относится к третьему поколению БМКК (таблица 1).

От других представителей класса БМКК препараты III поколения отличаются уникальным способом взаимодействия с высокоаффинными специфическими связывающими участками в комплексах кальциевых каналов и большой продолжительностью действия. Эталонным препаратом дигидропиридиновых БМКК III поколения абсолютное большинство исследователей считают амлодипин, который отличается высокой эффективностью, минимальным для представителей своего класса количеством побочных эффектов, сверхдлительным действием (на протяжении более 24 ч).

Антиангинальное действие амлодипина обусловлено расширением коронарных и периферических артерий

и артериол: при стенокардии уменьшает выраженность ишемии миокарда; расширяя периферические артериолы, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), уменьшает преднагрузку на сердце, снижает потребность миокарда в кислороде. Расширяя главные коронарные артерии и артериолы в неизмененных и в ишемизированных зонах миокарда, увеличивает поступление кислорода в миокард (особенно при вазоспастической стенокардии); предотвращает развитие констрикции коронарных артерий (в т.ч. вызванной курением). У больных стенокардией разовая суточная доза увеличивает время выполнения физической нагрузки, замедляет развитие стенокардии и «ишемической» депрессии сегмента S-T, снижает частоту приступов стенокардии и потребления нитроглицерина.

Амлодипин характеризуется высокой биодоступностью. Этот показатель колеблется от 60 до 80% в сравнении, например, с 20–30% при приеме нифедипина и 12–16% при приеме фелодипина. Для него характерно замедленное начало и очень большая продолжительность (до 35 часов) действия, незначительные колебания концентрации препарата в течение суток, что делает излишним создание ретардированных форм. Время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме крови — от 6 до 12 часов.

Связывание амлодипина с белками плазмы составляет 99%. Период его полувыведения (T_{1/2}) колеблется от 35 до 52 часов в отличие от нифедипина (2–11 часов) и от фелодипина (3–14 часов). Амлодипин — единственный дигидропиридиновый антагонист кальция, применение которого не приводит к активации симпатoadренальной системы и не сопровождается повышенной выработкой ренина и альдостерона. Препарат полностью ионизируется при физиологическом значении pH крови.

Показатели фармакодинамики и фармакокинетики определяют особенности врачебной тактики при использовании амлодипина:

- Первый эффект от применения препарата можно ожидать не ранее 6–10 часов, а полный антигипертензивный эффект развивается через 5–7 дней после его назначения. Из этого следует, что при первом применении амлодипина у больных с высокой артериальной гипертензией в начале лечения необходимо использовать комбинированную терапию, сочетая его использование с другими гипотензивными

Таблица 1.

Классификация БМКК [Тоюо-Ока Т., Nayler W., 1996]

Химическая подгруппа	Первое поколение	Второе поколение		Третье поколение
		II a	II b	
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин GITS Фелодипин ER Никардипин ER	Фелодипин Нисолдипин Исрадипин Нимодипин	Амлодипин Лацидипин Лерканидипин S-амлодипин
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR	Галлапамил Анипамил Тиапамил	
Бензотиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	Клентиазем	

Примечания: SR — Sustained Release (замедленное высвобождение), GITS — Gastrointestinal Therapeutic System (желудочно-кишечная терапевтическая система), ER — Extended Release (отсроченное высвобождение)

средствами. В дальнейшем (через 5–7 дней), когда полностью проявляется действие амлодипина, другие препараты чаще всего можно отменить.

- Естественно, в силу медленного проявления антигипертензивного эффекта, при гипертоническом кризе нельзя рассчитывать на быстрое действие амлодипина, так же точно, как нельзя рассчитывать на его эффект при «кризовом» течении высокой артериальной гипертензии, или при стрессовых состояниях. В то же время при этих условиях он является отличным фоновым препаратом, предупреждающим развитие гипертензивных кризов при нестабильности метеоусловий, эмоциональных нагрузках или других факторах, способствующих развитию стрессовых реакций.
- Применение амлодипина позволяет добиваться стойкого антигипертензивного эффекта. Длительное его использование способствует обратному развитию гипертрофии ЛЖ, в частности, вследствие стойкого снижения АД.
- Антигипертензивный эффект не меняется в зависимости от времени приема препарата в течение дня, от оплошности, при которой пропускается очередной прием, от времени и от характера приема пищи.
- Важно отметить, что амлодипин, в отличие от многих других антагонистов кальция (верапамил, нитрендипин), не влияет на содержание дигоксина в крови. Показано также, что препарат может применяться

у больных сахарным диабетом и не оказывает влияния на содержание глюкозы.

- В связи с тем, что в метаболизме амлодипина основную роль играет состояние печени, относительным противопоказанием к его применению является поражение печени и первый триместр беременности. Следует учитывать, что у кормящих матерей амлодипин выделяется с грудным молоком.

Еще одним из антигипертензивных препаратов, производимых ЗАО «АЛСИ Фарма», является диуретическое средство **Индапамид** — таблетки покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг, и его ретардная форма **Индапамид ретард** — таблетки пролонгированного действия покрытые пленочной оболочкой 1,5 мг.

Диуретики являются наиболее старым классом антигипертензивных препаратов, начало их использования относится к 50-м годам XX века. В современных международных рекомендациях по артериальной гипертензии диуретик является обязательным компонентом комбинированной антигипертензивной терапии, которая рассматривается уже на начальном этапе лечения больных с артериальной гипертензией [8].

Индапамид прочно занял свое место диуретика, чаще всего применяемого для контроля АД у пациентов, которым показано добавление диуретика к базовой терапии такими широко распространенными антигипертензивными средствами, как иАПФ, бета-блокаторы [1], БМКК и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА).

Литература:

1. A diuretic is more effective than a β -blocker in hypertensive patients not controlled on amlodipine and lisinopril // Antonios T.F., Cappuccio F.P., Markandu N.D. et al. — *Hypertension*. — Jun 1996. — Vol. 27. — P. 1325–1328.
2. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial // Rydén L., Armstrong P.W., Cleland J.G.F. et al. — *Eur. Heart J.* — 2000. — Vol. 21 (23). — P. 1967–1978.
3. *Encyclopedia Britannica Ultimate Reference Suite*. Chicago: Encyclopedia Britannica. — 2007. — электрон, онл. диск (DVD-ROM).
4. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease // Jose Lopez-Sendon, Karl Swedberg, John McMurray et al. — *Eur. Heart J.* — 2004. — Vol. 25 (16). — P. 1454–1470.
5. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on six-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction // Gruppo Italiano per lo Studio della Soprawivenza nell'Infarto Miocardico. — *The Lancet*. — 1994. — Vol. 343 (8906). — P. 1115–1122.
6. The cost of reaching national cholesterol education program (NCEP) goals in hypercholesterolaemic patients: a comparison of atorvastatin, simvastatin, lovastatin and fluvastatin // Koren M.J.; Smith D.G., Hunninghake D.B. et al. — *Pharmacoeconomics*. — 1998. — Vol. 14 (1). — P. 59–70.
7. Белоусов Ю.Б., Грацианский Н.А., Бекетов А.А. Оценка фармакоэкономической эффективности atorvastatina (липрима-ра) при вторичной профилактике ИБС // *Качественная клиническая практика*. — 2002. — № 1. — С. 62–70. URL: <http://www.clinvest.ru/> (дата обращения: 24.03.2011).
8. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Индапамид ретард 1,5 мг — оптимальный диуретик для длительного лечения артериальной гипертензии. // *Consilium Medicum*. — М.: Media Medica. — 2005. — Том 07 (5) — URL: <http://consilium-medicum.com/medicum/article/12886/> или http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/05_05/356.shtml (дата обращения: 24.03.2011).
9. Давыдова И.В., Перепельченко Н.А., Клименко Л.В. Блокаторы кальциевых каналов: механизмы действия, классификация, показания и противопоказания к применению // *Новости медицины и фармации/кардиология*. — Донецк: ИД Заславский. — 2009. — №274. — С. 13–21.
10. Ялымов А.А., Шехян Г.Г., Задонченко В.С. Влияние atorvastatina на показатели липидного обмена, микроциркуляции и точного мониторинга ЭКГ у больных острым коронарным синдромом // *Материалы Российского Национального конгресса кардиологов «От диспансеризации к высоким технологиям» 10–12 октября 2006*. — М. — 2006. — С. 449.