



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.3.001>



Гавриленко Л.Н., Кожанова И.Н., Романова И.С.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Фармацевтическое консультирование кардиологического пациента

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кожанова И.Н. – обзор публикаций по теме статьи, концепция и дизайн исследования; Романова И.С. – анализ, редактирование и обсуждение данных; Гавриленко Л.Н. – проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Подана: 13.05.2022

Принята: 24.05.2022

Контакты: larisa.gavrilenko@gmail.com, kozhanovairina@mail.ru, irina.romanova@tut.by

Резюме

Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы являются частыми посетителями аптек, при этом фармацевтические работники проводят консультирование таких пациентов в отношении как рецептурных, так и безрецептурных кардиологических препаратов. Наиболее часто обсуждаемыми вопросами являются принципы рациональной фармакотерапии артериальной гипертензии и коррекции гиперлипидемии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, фармацевтическое консультирование

Gavrilenko L., Kozhanova I., Romanova I.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Pharmaceutical Counseling of a Cardiac Patient

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kozhanova I. – a review of publications on the topic of the article, the concept and design of the study; Romanova I. – analysis, editing and discussion of data; Gavrilenko L. – verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

Submitted: 13.05.2022

Accepted: 24.05.2022

Contacts: larisa.gavrilenko@gmail.com, kozhanovairina@mail.ru, irina.romanova@tut.by

Abstract

Patients with cardiovascular disease are frequent pharmacists, with pharmacists advising such patients on both prescription and over-the-counter heart medications. The most frequently discussed issues are the principles of rational pharmacotherapy of arterial hypertension and correction of hyperlipidemia.

Keywords: arterial hypertension, hypercholesterolemia, pharmaceutical consulting

Фармацевтическое консультирование – один из базовых элементов концепции Надлежащей аптечной практики. Большинство фармацевтических работников при осуществлении своей профессиональной деятельности проводят консультирование пациентов в отношении всех групп современных рецептурных препаратов, в том числе препаратов, применяемых в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Приказ о безрецептурном отпуске в условиях коронавирусной инфекции привел к необходимости ревизии знаний работников аптек в области кардиологии. Не имея возможности и права заменить врача, тем не менее именно фармацевтические работники зачастую оказываются единственной возможностью для клиента аптеки получить достоверные сведения об особенностях фармакотерапии.

Всемирной организацией здравоохранения выделено семь наиважнейших факторов риска преждевременной смертности: повышенное артериальное давление (АД), гиперхолестеринемия, курение, недостаток в пищевом рационе фруктов и овощей, избыточная масса тела, злоупотребление алкоголем, гиподинамия (факторы расположены в порядке убывания).

Артериальная гипертензия (АГ) – состояние, при котором имеет место устойчивое повышение уровней артериального давления: систолического ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического ≥ 90 мм рт. ст. АГ – важнейший фактор кардиоваскулярного риска, который может и должен контролироваться при помощи лекарственной терапии.

Особенностью современных подходов к лечению АГ является то, что основной целью лечения становится не просто снижение артериального давления, но обеспечение долгосрочного благоприятного прогноза жизни пациента: снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности, обеспечение оптимального качества жизни, увеличение продолжительности жизни.

Для всех пациентов с АГ целевым уровнем является АД менее 140/90 мм рт. ст. Через 6 месяцев при хорошей переносимости назначенной фармакотерапии дальнейшая цель – снижение АД менее 130/80 мм рт. ст., но не ниже 120/70 мм рт. ст. Чрезмерное снижение увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф.

Значительное количество доступных групп ЛП и их представителей внутри группы, множество проведенных клинических исследований (КИ) ЛП для разных категорий пациентов и сопутствующих состояний позволяют даже со старта использовать стратегию комбинированной терапии для улучшения контроля АД: предпочтительно использовать комбинацию двух препаратов для начальной терапии у большинства лиц с гипертонией – комбинированное лечение в виде сочетания двух препаратов в одной таблетке предпочтительно для большинства пациентов; облегченные алгоритмы медикаментозного лечения с предпочтительным использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в комбинации с блокаторами кальциевых каналов (БКК) и/или тиазидными/тиазидоподобным диуретиком. Данный подход является ключевой лечебной стратегией для большинства пациентов, с использованием бета-блокаторов для специфических показаний.

Ингибиторы АПФ – самые востребованные лекарственные средства в кардиологии. С учетом достаточно широкой линейки ЛС этой группы, имеющихся на рынке, следует отметить определенные особенности отдельных ее представителей.



Каптоприл – первый иАПФ, появившийся в практике врачей. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики (является действующим веществом и не нуждается в метаболизме в печени, короткий период полувыведения, быстрое начало действия) делают его одним из самых популярных препаратов для купирования гипертонических кризов. Обычное применение по данному показанию – 25–50 мг сублингвально. Назначение каптоприла для длительной терапии нецелесообразно, так как применение 3 раза в сутки может значимо и неблагоприятно повлиять на приверженность пациента к терапии.

Лизиноприл является уникальным представителем группы иАПФ длительного действия. Особенности метаболизма лизиноприла делают его препаратом выбора у пациентов с патологией или повреждением печени, метаболическим синдромом, избыточной массой тела, а также в случае необходимости полифармакотерапии:

- лизиноприл является действующим веществом, не требующим дополнительной трансформации в печени, все остальные иАПФ (за исключением каптоприла) – пролекарства, поэтому их активность напрямую зависит от функционального состояния гепатоцитов;
- лизиноприл не конкурирует с алкоголем и другими лекарствами за систему цитохромов P450, поэтому возможен его прием совместно с антиаритмическими средствами, сердечными гликозидами, антикоагулянтами и другими препаратами;
- лизиноприл – единственный иАПФ, который не проникает в жировую ткань из-за своей гидрофильности, поэтому у тучных пациентов лизиноприл так же эффективен, как и у лиц с нормальным весом, значит, не возникает необходимости корректировать его дозу в зависимости от массы тела;
- лизиноприл не связывается с белками сыворотки крови, кроме АПФ, что позволяет избежать лекарственных взаимодействий на этом уровне и риска передозировки у пациентов с гипоальбуминемией.

Доза лизиноприла подбирается индивидуально в зависимости от основного показания, состояния и сопутствующей патологии. При АГ начальная доза у взрослых пациентов составляет 10 мг (2,5–5 мг у определенных категорий пациентов) и повышается до поддерживающей дозы 20 мг/сутки. Максимальная доза, используемая в клинических исследованиях, составила 80 мг/сутки [1]. Отдельно следует помнить о потенциальном тератогенном и эмбриотоксическом действии иАПФ и, соответственно, уточнять фертильный статус и планы женщины в отношении детородной функции при выборе этой группы препаратов для долгосрочного применения. Женщин детородного возраста нужно информировать о необходимости использовать средства контрацепции и в случае наступления незапланированной беременности немедленно обратиться к врачу.

Наличие на рынке монопрепарата (Диротон®, ОАО «Гедеон Рихтер») и устойчивых комбинаций (лизиноприл/гидрохлоротиазид (Ко-Диротон®, ОАО «Гедеон Рихтер») и лизиноприл/амлодипин (Экватор®, ОАО «Гедеон Рихтер»)) с удобной комбинацией доз, в отношении которых проведены собственные клинические испытания, дает возможность гибкого подбора моно- и комбинированной терапии и повышения приверженности пациентов к лечению.

Комбинации иАПФ с гидрохлоротиазидом или амлодипином относятся к одним из наиболее востребованных в клинической практике. Диуретики, уменьшая объем

циркулирующей крови, приводят к компенсаторной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что ограничивает их эффективность. Добавление иАПФ позволяет снизить активацию РААС и тем самым усиливает эффект диуретика. С другой стороны, известно, что иАПФ менее эффективны при низкорениновой форме АГ. Добавление диуретика в данной ситуации увеличивает активность РААС и обеспечивает повышение эффективности иАПФ. Совместное использование иАПФ и диуретика позволяет взаимно нивелировать побочные эффекты обоих препаратов. Диуретики приводят к повышению экскреции калия, тогда как иАПФ способствуют его задержке, предупреждая тем самым осложнения, свойственные тиазидоподобным диуретикам, и наоборот, диуретики препятствуют развитию гиперкалиемии, вызванной иАПФ. ИАПФ и дигидропиридиновые БКК (например, амлодипин) обеспечивают несколько механизмов сосудорасширяющего и мочегонного действия, сочетают гипотензивные и антиангинальные свойства, разгружают сердечную мышцу гемодинамически, ослабляя проявления сердечной недостаточности, уменьшают дисфункцию эндотелия (нормализуют баланс регуляторных веществ, контролирующих тонус сосудов), улучшают кровоснабжение головного мозга, уменьшают прогрессирование атеросклероза, препятствуют гипертрофии миокарда и почечной недостаточности. Препараты обеих групп метаболически нейтральны – не нарушают обмен глюкозы, холестерина, мочевой кислоты, что позволяет применять их у пациентов с ожирением, атеросклерозом, сахарным диабетом, подагрой, и не вызывают синдрома отмены.

Поскольку, подбирая лечение для кардиологического пациента, мы должны ориентироваться не только на контроль симптомов, но и на долгосрочный профилактический эффект терапии, то снижение АД – это не единственная цель регулярной терапии.

Дислипидемия – второй важнейший фактор риска, который может и должен контролироваться при помощи лекарственной терапии у кардиологического пациента. Ассоциация между снижением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и уменьшением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) продемонстрирована в десятках КИ со средним временем наблюдения до 5 лет, проспективных когортных исследований со средним временем наблюдения до 12 лет и, что особенно показательно, исследований с так называемой менделевской рандомизацией, т. е. с вовлечением пациентов с генетическими нарушениями метаболизма липидов, где среднее время наблюдения составляет более 50 лет. Чем ниже уровень ХС ЛПНП, тем лучше, тем ниже риски. Снижение ХС ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного ведет к замедлению или обратному развитию атеросклеротического процесса [2]. По результатам многочисленных КИ было показано достоверное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности независимо от пола, возраста, исходного уровня ХС у разных категорий пациентов.

Особое внимание должно уделяться пациентам высокого и очень высокого риска. Этой категории пациентов наряду с немедикаментозными мероприятиями по изменению образа жизни и отказу от вредных привычек настоятельно рекомендовано титрование доз статинов до достижения целевых значений ХС ЛПНП.

Пациенты с очень высоким риском: острый коронарный синдром (ОКС), перенесенные реконструктивные операции на сосудах сердца, церебральных, периферических сосудах.



Пациенты с высоким риском: любые неострые клинические проявления ишемической болезни сердца (ИБС) или ее эквиваленты (клинически выраженный атеросклероз сонных или периферических артерий, аневризма брюшного отдела аорты, СД 2-го типа с микроальбуминурией).

Применение гиполипидемических препаратов противопоказано при планировании беременности, во время беременности и в период грудного вскармливания. Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции. Женщины с семейной гиперхолестеринемией должны получить консультацию по отмене гиполипидемических средств не позднее чем за 4 недели до прекращения предохранения от беременности и не должны принимать эти препараты до окончания грудного вскармливания. В случае незапланированной беременности женщина должна незамедлительно прекратить прием любых гиполипидемических средств и срочно проконсультироваться со своим лечащим врачом.

Требования к идеальному гиполипидемическому препарату: он должен эффективно снижать атерогенные и повышать антиатерогенные липопротеиды; обладать отчетливыми противовоспалительными и другими плеiotропными эффектами; предотвращать прогрессирование атеросклероза; достоверно снижать частоту осложнений ССЗ, фатальные исходы; хорошо переноситься при практически пожизненном применении; быть доступным в ценовом диапазоне.

К основным группам гиполипидемических препаратов относятся: статины (ингибиторы фермента ГМГ-КоА-редуктазы), эзетимиб (ингибитор абсорбции холестерина), фибраты (производные фиброевой кислоты), никотиновая кислота и ее производные, секвестранты жирных кислот (ионообменные смолы).

В настоящее время статины являются наиболее эффективными препаратами для снижения уровня ХС. Расширение применения статинов связано не только с их активным гиполипидемическим действием, но и с наличием множества плеiotропных эффектов, зачастую не связанных с гиполипидемическим действием. К таким эффектам статинов относят их влияние на факторы воспаления, показатели системы гемостаза, функцию эндотелия и др.

Все препараты из группы статинов способны снижать исходные уровни ХС ЛПНП, однако максимального его снижения удается достичь с помощью розувастатина. В этом отношении интересны результаты исследования MERCURY I, в котором при применении 10 мг розувастатина в 60–80% случаев были достигнуты целевые уровни ХС ЛПНП [3].

Показательны также результаты исследования STELLAR, в которое был включен 2431 пациент с гиперхолестеринемией (исходные уровни ХС ЛПНП от 4,1 до 6,4 ммоль/л) [4]. Все участники были рандомизированы в 4 группы приема различных препаратов из группы статинов (симвастатин, правастатин, аторвастатин, розувастатин). При сходной суточной дозе препарата 40 мг в группе правастатина наблюдалось снижение ХС ЛПНП на 29,7%, в группе симвастатина – на 38,8%, в группе аторвастатина – на 47,8%, в группе розувастатина – на 55% [4].

Розувастатин является синтетическим статином четвертого поколения и представляет собой активную форму лекарственного препарата. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином и около 10% – его метаболитами. Выраженный эффект

снижения уровня ХС у розувастатина обусловлен продолжительным периодом его полувыведения (19 часов), что позволяет длительно блокировать активность ключевого фермента биосинтеза ХС. Более того, розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (10%) и обладает гидрофильными свойствами. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме этого статина, является CYP2C9, в то время как изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 практически не вовлечены в метаболизм, что, соответственно, обеспечивает минимальное количество лекарственных взаимодействий и делает безопасным применение розувастатина в составе комбинированной терапии [5].

Терапевтический гиполипидемический эффект развивается в течение 1 недели после начала приема розувастатина, через 2 недели достигается 90% максимально возможного эффекта, а через 4 недели достигается максимально возможный эффект, который поддерживается на достигнутом уровне при длительном приеме препарата [6]. При этом следует обращать внимание также на плейотропное действие статинов, а именно: улучшение функции эндотелия с увеличением вазодилатации и снижением вазоконстрикции; увеличение синтеза оксида азота (NO); антиоксидантная активность – статины ингибируют окисление ЛПНП и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП); противовоспалительное действие, которое вызывает снижение синтеза противовоспалительных цитокинов; ингибирование накопления холестерина в моноцитах-макрофагах, которые играют основную роль в дестабилизации атеросклеротических бляшек; ингибирование агрегации тромбоцитов, возможно, отчасти из-за снижения уровня ЛПНП, что вызывает изменение мембранного содержания холестерина; антикоагулянтное и профибринолитическое действие [7]. Клинические гиполипидемические и нелипидные эффекты розувастатина были подтверждены в серии клинических исследований. В большой клинической программе GALAXY было проведено 18 многоцентровых РКИ розувастатина для изучения связи между оптимальным контролем липидов, атеросклерозом и ССЗ и смертностью [8]. Исследования можно разделить на три большие категории: 1) изучение влияния розувастатина на липиды и маркеры воспаления – COMETS, DISCOVERY, ECLIPSE, EXPLORER, LUNAR, MERCURY I, MERCURY II, ORBITAL, POLARIS, PULSAR, STELLAR; 2) изучение влияния розувастатина на атеросклеротическое поражение коронарных и сонных артерий – ASTEROID, METEOR, ORION; 3) изучение влияния розувастатина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистую и общую смертность – AURORA, CORONA, JUPITER.

В ходе реализации программы GALAXY были показаны преимущества розувастатина в нормализации показателей липидного обмена, маркеров воспаления и обратного развития атеросклероза в коронарных и сонных артериях [8]. В соответствии с данными исследования JUPITER, розувастатин является наиболее перспективным препаратом в профилактике развития и прогрессирования атеросклероза [9].

В Республике Беларусь препарат розувастатин (Мертенил®, ОАО «Гедеон Рихтер») зарегистрирован в 2012 году, с успехом применяется на протяжении 10 лет и получил в том числе научное подтверждение терапевтической эквивалентности по сравнению с оригинальным розувастатином в условиях национального клинического исследования. Проведенное рандомизированное одноцентровое в параллельных группах открытое 12-недельное сравнительное контролируемое клиническое исследование IV фазы у пациентов с первичной гиперлипидемией показало,



что Мертенил® и Крестор® в суточной дозе 10 мг в одинаковой степени снижают уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (на 46,7% и 42,6% соответственно). Достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в группе Мертенила® составило 82%, в группе Крестора® – 71%. Применение обоих препаратов характеризовалось хорошей переносимостью и высокой безопасностью [10].

Статины, как и любые медикаментозные препараты, имеют противопоказания и побочные эффекты. К последним относятся увеличение активности ферментов печени (АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, γ-глутамилтрансферазы) и билирубина, наблюдаемое у 1–2% пациентов, как правило, без изменений функции печени. Более часто отмечают увеличение активности креатинкиназы, сопровождаемое миалгией, а в некоторых случаях – миопатией, рабдомиолизом с развитием почечной недостаточности.

Таким образом, современные возможности фармакотерапии позволяют оказывать разнонаправленное воздействие на кардиальную патологию, используя как основные, так и плейотропные эффекты лекарственных препаратов. Глубокое знание возможностей патогенетического действия основных представителей антигипертензивных и гиполипидемических средств позволит фармацевтическим работникам проводить грамотное консультирование и способствовать повышению качества жизни и сохранению активного долголетия посетителей аптек.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Diroton. Instructions for the use of the drug for specialists. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 256 dated 13.03.2017.
2. Ference B., Ginsberg H., Kausik I. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459–2472.
3. Schuster H. Measuring effective reduction in cholesterol using rosuvastatin therapy. *JACC.* 2003;4:227–228.
4. Jones P.H., STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92:152–160.
5. Zadionchenko V.S., Shahraj N.B., Shekhyan G.G. Features of pharmacological and clinical properties of rosuvastatin. *RMZH.* 2011;12:772–778. (in Russian)
6. Sudzhaeva O.A. Efficacy and safety of the reproduced drug rosuvastatin "Mertenil" according to clinical studies. *MEZHDUNARODNYE OBZORY: klinicheskaya praktika i zdorov'e.* 2014;4:97–111. (in Russian)
7. Atroshchenko E.S. Pleiotropic effects of statins: a new aspect of the action of HMG-CoA reductase inhibitors. *Medicinskie novosti.* 2004;3. (in Russian)
8. Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing c of cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007;5(2):177–93.
9. Ridker P.M. The JUPITER Trial: Results, Controversies, and Implications for Prevention. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2009;2:279–285.
10. Pristrom A.M. Comparative efficacy and safety of Mertenil® (rosuvastatin) in patients with hyperlipidemia. *Medicinskie novosti.* 2013;3:51–56. (in Russian)