



Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



№ 2 (57)
квітень 2018 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639



Доктор медичних наук,
професор

Елена Митченко

Ведення пацієнтів
с субклінічним
атеросклерозом:
взгляд кардіолога

Читайте на сторінці 19



Доктор медичних наук,
професор

Юрій Іванів

Ехокардіографічна
діагностика дисфункції
протезованих клапанів
серця як можливої причини
серцевої недостатності

Читайте на сторінці 26



Доктор медичних наук,
професор

Олег Яременко

Синдром Когана:
клінічний випадок

Читайте на сторінці 16



Доктор медичних наук,
професор

Ірина Головач

Современные стандарты
лечения остеопороза:
кому, когда, сколько,
как долго?

Читайте на сторінці 65



Кандидат медичних наук

Марта Джус

Віддалені наслідки
ювенільного ідіопатичного
артриту в дорослому віці

Читайте на сторінці 69

Кордарон®

аміодарон

ЗАДАЄ РИТМ

ПОКАЗАННЯ¹

- **Профілактика рецидивів:**
 - шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару при наявності постійного контролю за станом пацієнта;
 - симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;
 - суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у тих випадках, коли інші препарати не мають терапевтичного ефекту або протипоказані;
 - фібриляції шлуночків.
- **Лікування суправентрикулярної тахікардії: уповільнення або зменшення фібриляції або тріпотіння передсердь.**
- **Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка**

Інформація про препарат¹

Лікарська форма. Таблетки. Діюча речовина: аміодарон; 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг.

Спосіб застосування та дози.

Початкове лікування. Звичайна рекомендована доза препарату – по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8-10 днів. У деяких випадках для початкового лікування використовуються більш високі дози (4-5 таблеток на добу), але завжди – протягом короткого періоду часу та під електрокардіографічним контролем.

Підтримуюче лікування. Слід застосовувати мінімально ефективну дозу. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих може становити від 1/2 таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблеток на добу.

Протипоказання. Синусова брадикардія, синоатриальна блокада серця при відсутності ендокардіального кардіостимулятора (штучного водія ритму). Синдром слабкості синусового вузла при відсутності ендокардіального кардіостимулятора (ризик зупинки синусового вузла). Порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності ендокардіального кардіостимулятора. Порушення функції щитоподібної залози. Відомі гіперчутливість до іоду, аміодарону або до однієї із допоміжних речовин. Комбінація з препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes»: протиаритмічні засоби Іа класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід), ІІІ класу (соталол, dofетилід, ібутилід), інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яка, бепридил, цизаприд, дифенаніл, доласетрон (внутрішньовенно), вритроміцин (внутрішньовенно), міопластин, вінкамін (внутрішньовенно), моксифлоксацин, спірамідин (внутрішньовенно), тореміфен, деякі нейролептики.

Побічні реакції. Дуже часто: мікродепозиції у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай у межах ділянки під зіницею, які не вимагають відміни аміодарону. У виключних випадках вони асоційовані із кольоровими гало у освітлюючому світлі або із затуманенням зору. Фотосенсибілізація. Деяка «невідповідність» рівня тиреоїдних гормонів (збільшення рівня Т4 при нормальному або дещо зниженому рівні Т3), за відсутності клінічних ознак дисфункції щитовидної залози, на потребує припинення лікування. Зазвичай помірне та ізольоване підвищення рівнів трансаміназ (у 1,5-3 рази вище норми), яке зникає після зменшення дози препарату або навіть спонтанно. Невеликі розлади травлення (нудота, блювання, диспепсія), які зазвичай виникають на початку лікування препаратом та зникають після зменшення його дози.

Інформація подана скорочено. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Кордарон® (табл 200 мг). Наказ МОЗ України № 920 від 09.08.2017 РР ІА/3683/02/01.

Інформація про лікарський засіб для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, вул. Жиланська, 48-50а
тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.
www.sanofi.ua



АТТЕНТО®

Олмесартан+Амлодипін

НОВА

фіксована комбінація¹:

♥ Ефективне зниження АТ^{2,3}

♥ Кардіо та ангіопротективний ефект⁴



1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АТТЕНТО® 20/5, АТТЕНТО® 40/10.

2. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.

3. Chrysant SG et al. Clin Ther. 2008 Apr;30 (4):587-604.

4. De la Sierra A, Volpe M. J. Hypertens. 2013 Mar;31 Suppl 1513-7.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АТТЕНТО® 20/5, АТТЕНТО® 40/10

Склад. Аттенто® 20/5: 1 таблетка містить олмесартану медоксомілу 20 мг та амлодипіну бесилату 6,944 мг (що еквівалентно амлодипіну 5 мг); 1 таблетка містить олмесартану медоксомілу 40 мг та амлодипіну бесилату 13,888 мг (що еквівалентно амлодипіну 10 мг).

Показання. Есенціальна гіпертензія. Препарат Аттенто® показаний пацієнтам, у яких монотерапія олмесартаном медоксомілом або амлодипіном не забезпечує необхідного контролю артеріального тиску.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин, похідних дигідропіридину або будь-якої з допоміжних речовин.

- Вагітність та планування вагітності.

- Тяжка печінкова недостатність і обструкція жовчних шляхів.

Через наявність у складі препарату амлодипіну Аттенто® також протипоказаний пацієнтам у яких:

- тяжка артеріальна гіпотензія;

- шок (включаючи кардіогенний шок);

- порушення відтоку крові з лівого шлуночка (наприклад при стенозі аорти тяжкого ступеня);

- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

Спільне застосування Аттенто® і препаратів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²).

Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями, що виникали під час застосування препарату Аттенто®, були периферичні набряки (11,3%), головний біль (5,3%) та запаморочення (4,5%).

Виробники. ДАІЧІ САНКІО ЮРОУП ГмбХ, БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Представництво в Україні – Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ

Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для ознайомлення фахівця охорони здоров'я. За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату № 77 від 09.02.2016. РП № UA/13780/01/01; № UA/13780/01/02

Почему в XXI веке гипертензия контролируется не у 100% пациентов и что с этим делать?

Недавний анализ европейских регистров показал, что адекватный контроль артериального давления (АД) достигается в среднем только у 39% лиц с артериальной гипертензией (АГ) (J. Redon et al., 2016). Одна из стратегий повышения результативности контроля АГ и улучшения долгосрочных сердечно-сосудистых исходов заключается в том, как можно более раннее начало антигипертензивной терапии для скорейшего достижения целевых цифр АД. В данном обзоре рассмотрим доказательства в пользу такого подхода, а также конкретные сроки, цели и средства, которыми можно быстрее и безопаснее достигнуть эффективного контроля над гипертензией у большего числа пациентов.

Преимущества стратегии раннего контроля АД были впервые показаны в крупномасштабном исследовании антигипертензивной и гипохолестеринемической терапии ALLHAT (2002). Достижение контроля АД в первые 6 мес ассоциировалось с достоверным снижением частоты инсультов. У пациентов, которые не ответили в этот срок на антигипертензивную терапию, чаще регистрировали сердечно-сосудистые заболевания и осложнения, включая ишемическую болезнь сердца и сердечную недостаточность.

В исследовании VALUE парадигма раннего вмешательства получила дальнейшее подтверждение (S. Julius et al., 2004). Исследование планировалось для сравнения эффектов амлодипина и валсартана, а в заранее предусмотренном вторичном анализе сравнивались исходы у пациентов с «немедленным» и «отсроченным» ответом на антигипертензивную терапию. Достижение уровня систолического АД (САД) <140 мм рт. ст. в течение первых 6 мес, независимо от средства терапии, ассоциировалось с достоверным снижением частоты сердечно-сосудистых событий по сравнению с более поздним терапевтическим ответом.

Авторы англо-скандинавского исследования (ветвь снижения АД – ASCOT-BPLA), констатируя превосходство терапии на основе амлодипина над атенолол-базированной терапией в отношении профилактики фатальных и нефатальных инсультов, всех сердечно-сосудистых событий и процедур, а также снижения общей смертности, объяснили этот результат более ранним антигипертензивным эффектом амлодипина в первый год наблюдения (B. Dahlöf et al., 2005).

Впоследствии все эти данные были подкреплены результатами метаанализа, который показал, что редукция САД на 10 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) на 5 мм рт. ст. в первый год терапии снижает частоту коронарных событий на 22%, инсульта – на 41%, и этот защитный эффект сохраняется длительное время (C. Thomopoulos et al., 2014).

В совокупности эти данные не оставляют сомнений в пользу раннего снижения уровня АД. Чем раньше достигаются целевые значения, тем надежнее предотвращаются необратимые изменения сердечно-сосудистой системы и связанные с ними неблагоприятные события.

Какие медикаментозные стратегии позволяют достигать контроля АД раньше?

Монотерапии часто недостаточно для достижения целевых значений АД, особенно у пациентов с высокими исходными уровнями (АГ 2-3 степени) и с «букетом» факторов сердечно-сосудистого риска. Поэтому в современных рекомендациях сделан акцент на назначении стартовой комбинированной терапии двумя препаратами. Двойную терапию желательно назначать в составе фиксированных комбинаций, которые удобны, экономически целесообразны и повышают приверженность пациентов к назначениям врачей. В некоторых исследованиях показано, что адекватный контроль АД чаще достигался в первый год терапии у пациентов, которым назначалась фиксированная комбинация, чем у тех, которые начинали лечение с одного препарата или свободной комбинации (D.S. Wald et al., 2009; G.K. Dresser et al., 2013; W. Xu et al., 2015).

Из всех классов кардиологических препаратов блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), пожалуй, в наибольшей мере отвечают требованиям к средствам для стабильного и длительного удержания АД на целевом уровне. В связи с убедительно доказанными преимуществами в предотвращении сердечно-сосудистых событий, благоприятным профилем безопасности и патофизиологическим синергизмом с другими классами антигипертензивных препаратов БРА стали средствами первой линии выбора и основой для фиксированных комбинаций.

Получены доказательства более высокой эффективности молекул длительного действия, таких как олмесартан медоксомил, в достижении раннего и стабильного контроля АД. В нескольких исследованиях показано, что пациенты, которым назначали олмесартан, по сравнению

с группами лосартана, кандесартана, валсартана и ирбесартана, чаще достигали целей снижения АД с достоверно большей редукцией как клинического, так и амбулаторного САД и ДАД через 1, 2, 4 и 8 нед терапии, независимо от предыдущей терапии и степени АГ (H.R. Brunner et al., 2003; T.D. Giles et al., 2007; S. Oparil et al., 2001; M.R. Weir et al., 2011; J. Redon et al., 2009; Saito et al., 2008).

Несмотря на то что в целом быстрота наступления гипотензивного эффекта не является сильной стороной БРА, у олмесартана эффект развивается в среднем через 1-2 нед приема, быстрее, чем у большинства препаратов данного класса (лосартан – от 3 до 6 нед, валсартан – 4 нед, кандесартан – от 2 до 4 нед, телмисартан – 4 нед) (M.A. Munger, 2015).

Более высокая эффективность олмесартана по сравнению с ирбесартаном, валсартаном, лосартаном и кандесартаном подтверждена 24-часовым амбулаторным мониторингом САД и ДАД через 8 нед терапии (D.S. Wald et al., 2009).

Ценой быстрой титрации доз антигипертензивных препаратов для достижения целевого АД могут быть побочные эффекты, связанные с резким подавлением ренин-ангиотензиновой системы, такие как ортостатическая гипотензия, снижение функции почек, гиперкалиемия. Метаанализ 22 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил антигипертензивную эффективность олмесартана при отсутствии повышения риска развития побочных эффектов (L. Wang et al., 2012).

Эффективность и безопасность олмесартана также продемонстрированы в составе комбинаций с блокаторами кальциевых каналов и диуретиками. Комбинации на основе олмесартана обеспечивали более быстрое и значительное снижение САД и ДАД по сравнению с комбинациями на основе ирбесартана, телмисартана и валсартана (V. Ram, 2004).

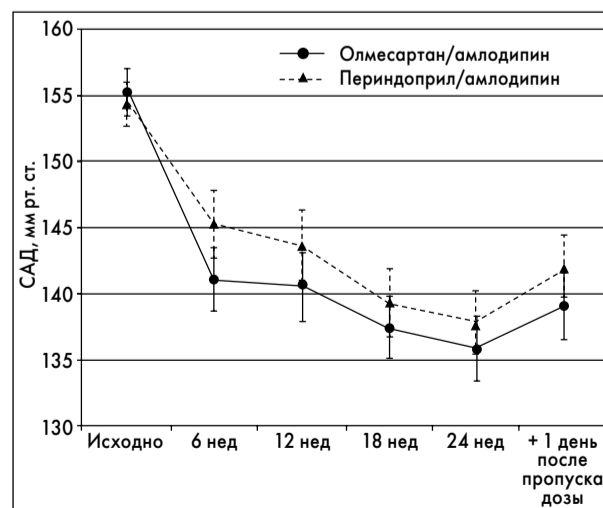
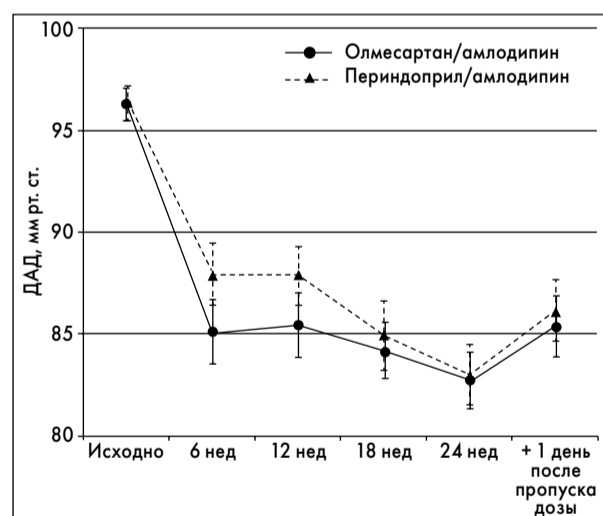


Рис. Динамика офисного АД у пациентов, которые принимали фиксированные комбинации олмесартан/амлодипин и периндоприл/амлодипин в течение 24 нед терапии и после пропуска одной дозы. Положительная тенденция в пользу более выраженного эффекта олмесартан/амлодипина в отношении ДАД и достоверные преимущества олмесартан/амлодипина в отношении САД

Следовательно, в классе БРА выделяется молекула олмесартана, которая позволяет раньше достигать и дольше поддерживать целевой уровень АД у пациентов с разными его исходными уровнями и комбинациями других факторов риска.

Если пациент пропускает прием дозы

Фиксированные комбинации повышают комплаенс за счет уменьшения общего количества таблеток, которые пациент должен принимать ежедневно. Тем не менее пациенты по разным причинам пропускают приемы лекарств. Даже в группах пациентов с высокой приверженностью к терапии до 20% из них пропускают до 3 доз в месяц, и эта забывчивость может оборачиваться опасными колебаниями АД (C. Thomopoulos et al., 2014).

В связи с этим определенные преимущества имеют препараты, антигипертензивный эффект которых длится дольше 24 ч при приеме 1 раз в сутки. Пропуск дозы частично компенсируется продленным эффектом препарата.

Интересные данные получены в исследовании, первичной задачей которого было сравнить фиксированные комбинации олмесартана 20-40 мг с амлодипином 5-10 мг и периндоприла 4-8 мг с амлодипином 5-10 мг по эффективности снижения и удержания офисного ДАД через 24 нед терапии и после пропуска приема очередной дозы (J. Redon et al., 2016). В рандомизированное двойное слепое исследование включили 260 пациентов в возрасте 40-70 лет с сахарным диабетом 2 типа и АГ: 128 – в группу олмесартан/амлодипин и 132 – в группу периндоприл/амлодипин. Дозы фиксированных комбинаций титровали до достижения целевого АД или до 24-й недели. На шестом визите (24-я неделя) пациенты обеих групп получали вместо очередной дозы препаратов плацебо, не зная об этом. Таким образом, эффекты пропуска приема оценивали через 48 ч после приема последней дозы.

В результате оба режима терапии обеспечивали стабильный контроль АД. Пациенты обеих групп, как и ожидалось, не остались без защиты после пропуска дозы (рис.).

Снижение офисного ДАД (первичный критерий эффективности) после пропуска дозы по сравнению с исходным значением составило в среднем -11,7 мм рт. ст. (12,2%) в группе олмесартан/амлодипин и -10,5 мм рт. ст. (10,9%) в группе периндоприл/амлодипин. Хотя и САД, и ДАД через 48 ч после приема последней дозы повышались, это повышение было незначительным на фоне остаточного действия препаратов: в среднем на 2,4 мм рт. ст. в группе олмесартан/амлодипин и на 2,7 мм рт. ст. в группе периндоприл/амлодипин. Продemonстрирована положительная тенденция редукции офисного ДАД в пользу комбинации олмесартан/амлодипин ($p=0,058$). Аналогичные результаты были получены и в отношении вторичного критерия эффективности – снижения САД, но преимущество комбинации олмесартан/амлодипин достигло уровня статистической достоверности: относительно исходного уровня САД осталось сниженным на 16,35 мм рт. ст. по сравнению с 12,32 мм рт. ст. в группе периндоприл/амлодипин ($p=0,012$).

Целевой уровень АД <140/90 мм рт. ст. был достигнут у 61,48% пациентов группы олмесартан/амлодипин и у 58,4% пациентов группы периндоприл/амлодипин. После пропуска дозы этот показатель составил 56,67 и 44,8% соответственно.

Хотя это не было основной задачей данного исследования, стоит отметить и различия между комбинациями в скорости наступления эффекта после старта терапии. Потребность в повышении доз на 12-й неделе возникла у 75,78 и 85,45% пациентов из групп олмесартан/амлодипин и периндоприл/амлодипин соответственно. Еще через 6 нед дозы пришлось повышать у 58,56 и 66,36% пациентов соответственно. Это свидетельствует о более быстром эффекте комбинации олмесартан/амлодипин. А, как было показано выше, раннее достижение контроля над АГ обеспечивает снижение общего сердечно-сосудистого риска пациентов.

Таким образом, представленная здесь доказательная база обосновывает широкое применение стратегии раннего снижения АД до целевых значений как наиболее соответствующей современной концепции улучшения долгосрочного прогноза пациентов с АГ.



Висока якість препаратів КРКА базується на більш ніж 60-річному досвіді

Великі можливості великого сартану



Вальсакор®
валсартан 80 мг, 160 мг, 320 мг

Вальсакор® Н
валсартан 80 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг,
валсартан 160 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг,
валсартан 320 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг

Вальсакор® НD
валсартан 160 мг/гідрохлортіазид 25 мг,
валсартан 320 мг/гідрохлортіазид 25 мг

Валодіп
амлодіпін 5 мг/валсартан 80 мг,
амлодіпін 5 мг/валсартан 160 мг,
амлодіпін 10 мг/валсартан 160 мг

Вальсакор Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 40 мг або 80 мг або 160 мг або 320 мг валсартану; Вальсакор Н80: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 80 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор Н160: 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор НD160: 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор Н320: 320 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор НD320: 320 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТХ C09C A03. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 до 18 років. Артеріальна гіпертензія (таблетки 40 мг). Лікування артеріальної гіпертензії у дітей віком від 6 до 18 років. Постінфарктний стан. Лікування клінічно стабільних пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю або асимптоматичною систолічною дисфункцією лівого шлуночка після нещодавно перенесеного (12 годин – 10 днів) інфаркту міокарда. Серцева недостатність. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск яких відповідно не регулюється монотерапією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; підвищена чутливість до будь-якого сульфонамідного препарату; тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки та холестази; анурія, порушення функції нирок [кліренс креатиніну < 30 мл/хв.], гемодіаліз; рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпокальціємія або симптоматична гіперурикемія, вагітність та період годування груддю. **Побічні реакції.** Зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищена чутливість, включаючи сироваткову реакцію, підвищення калію у сироватці крові, гіпонатріємія, запаморочення, постуральне запаморочення, втрата свідомості, головний біль, безсоння, зниження лібідо, вертимо, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, серцева недостатність, васкуліт, кашель, фарингіт, риніт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусні інфекції, абдомінальний біль, нудота, діарея, підвищення значень печінкової проби, включаючи підвищення білірубину в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж, міалгія, артралгія, ниркова недостатність та порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, підвищення креатиніну у сироватці крові, підвищення азоту сечовини у крові, астенія, підвищена втомлюваність. **Фармакологічні властивості.** Валсартан – це активний, специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II. Він діє селективно на підтип рецепторів AT1, відповідальних за відомі ефекти ангіотензину II. Валсартан не пригнічує активності АПФ (відомого також як кініназа II), що перетворює ангіотензин I на ангіотензин II та каталізує розпад брадикініну. Антагоністи ангіотензину II не спричинюють кашлю, оскільки не впливають на активність ангіотензинперетворювального ферменту і не посилюють продукцію брадикініну та субстанції P. Лікування валсартаном пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводило до зниження артеріального тиску, не впливаючи на частоту серцевих скорочень. В комбінації з гідрохлортіазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Валодіп Склад: Валодіп валсартан 80мг/амлодіпін 5мг № 28, Валодіп валсартан 160мг/амлодіпін 5 мг № 28 Валодіп валсартан 160мг/амлодіпін 10 мг №28, **Лікарська форма:** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати інгібіторів ангіотензину II та блокатори кальцієвих каналів. Код АТХ C09D B01. **Показання.** Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодіпіном або валсартаном. Рекомендована доза – 1 таблетка на добу (максимально допустимі дози компонентів препарату – 10 мг амлодіпіну, 320 мг валсартану). **Побічні реакції:** середня частота периферичного набряку, яку визначали в усьому діапазоні доз, становила 5,1 %. Небажані реакції, що раніше відзначалися при застосуванні одного з компонентів препарату (амлодіпіну або валсартану), можуть також виникати і при застосуванні препарату Валодіп, навіть якщо вони не були відмічені у ході проведення клінічних досліджень або в постмаркетинговий період. **Побічні дії, що виникають при застосуванні амлодіпіну:** часто – блювання, нечасто – алопеція, порушення ритму роботи кишечника, диспепсія, диспное, риніт, гастрит, гіперплазія ясен, гінекомастія, гіперглікемія, імпотенція, збільшення частоти сечовипускання, лейкопенія, загальне нездужання, зміни настрою, міалгія, периферична невралгія, панкреатит, гепатит, тромбоцитопенія, васкуліт, ангіоневротичний набряк і мультиформна еритема, безсоння. **Побічні дії, що виникають при застосуванні валсартану –** зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня калію в сироватці крові, підвищення значення печінкових проб, у тому числі концентрації білірубину в сироватці крові, ниркова недостатність і порушення ниркових функцій, гіпонатріємія, серцева недостатність, підвищення рівня азоту сечовини у крові, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, міалгія, васкуліт, реакції гіперчутливості, у тому числі сироваткова хвороба.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

ТОВ "КРКА УКРАЇНА", вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г, офіс 127, а/с 42, 01015, м. Київ
тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67, e-mail: Info.ua@krka.biz, www.krka.ua

KRKA

Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою – створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості

R. Accetto, J. Widimsky, J. Vincelj, Yu. Sirenko, I. Chazova, B. Barbic Zagar

Валсартан/гідрохлортиазид і швидкість распространення пульсової волни

Артеріальна гіпертензія (АГ) – один из наиболее важных факторов риска кардиоваскулярної захворюваності і смертності. Это состояние определяется как стойкое повышение артериального давления (АД) до 140/90 мм рт. ст. и выше (James P.A. et al., 2014; Carretero O.A., Orpail S., 2000). Несмотря на изменение образа жизни, медикаментозное лечение требуется большинству пациентов, даже с мягкой или умеренной АГ (Musini V.M. et al., 2009; Turnbull F. et al., 2008). Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) или сартаны (например, валсартан) принадлежат к первой линии антигипертензивных препаратов (АГП). БРА могут применяться отдельно или в комбинации с другими АГП (например, гидрохлортиазидом – ГХТЗ).

Недавние эпидемиологические исследования показали, что, независимо от таких факторов, как возраст, АД, масса миокарда и наличие/отсутствие терминальных стадий хронических болезней почек, аортальная скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) является предиктором кардиоваскулярной смертности у лиц с АГ (Safar M.E. et al., 2002). Современная доказательная база свидетельствует, что центральное АД (ЦАД) более тесно связано с дальнейшими кардиоваскулярными событиями, чем брахиальное. Также известно, что АГП способны оказывать различное действие на показатели брахиального и центрального АД. Таким образом, возможно, ЦАД является более важным, чем периферическое АД (ПАД), параметром для принятия решений касательно диагностики и лечения АГ (Roman M.J. et al., 2007; Williams B. et al., 2006; Asmar R.G. et al., 2001).

Целью исследования VICTORY было установить влияние валсартана и его фиксированной комбинации с ГХТЗ на ЦАД и жесткость аорты в популяции пациентов с мягкой и умеренной АГ. Первичные конечные точки включали оценку действия препаратов на жесткость аорты, а также определение уровней снижения ЦАД и ПАД по сравнению с исходными показателями. Вторичной конечной точкой было сравнение действия монотерапии валсартаном с таковым его комбинации с ГХТЗ.

В исследование были включены пациенты обоих полов с мягкой/умеренной эссенциальной АГ (140-179/90-109 мм рт. ст.) старше 18 лет. Критериями исключения были АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. во время периода вымывания; вторичные, злокачественные и резистентные формы АГ; гиповолемия вследствие ограничения соли, диализа, диареи или рвоты; гемодинамически значимый аортальный стеноз, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерий единственной почки; ангионевротический отек в анамнезе; гипертензивная энцефалопатия; стенокардия или сердечная недостаточность, требующие лечения β -адреноблокатором или антагонистом кальция; кардиоваскулярная катастрофа или другие острые заболевания на протяжении предыдущих 3 мес; острые заболевания печени; печеночная или почечная недостаточность; инсулинозависимый или неконтролируемый сахарный диабет с уровнем глюкозы натощак >11 ммоль/л; сопутствующая терапия, способная воздействовать на эффект тестируемых препаратов; другие патологические состояния, способные влиять на комплаенс пациента или на уровень выживаемости; гиперчувствительность к тестируемым медикаментам; участие в другом клиническом испытании на протяжении предыдущих 30 дней; невозможность выполнить все условия протокола лечения.

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и другими регуляторными документами. Все пациенты дали письменное согласие на участие.

VICTORY является международным мультицентровым открытым проспективным исследованием IV фазы, которое проводилось в 5 странах: Словении (7 клинических центров), Чехии (3 клинических центра), Хорватии (3 клинических центра), Украине (3 клинических центра) и Российской Федерации (9 клинических центров). Длительность лечения составляла 16 нед. Исследование получило финансовую поддержку компании KRKA (Словения).

Тестируемые препараты включали валсартан в дозе 80, 160 и 320 мг; валсартан 160 мг / ГХТЗ 12,5 мг; валсартан 320 мг / ГХТЗ 12,5 мг. Медикаменты (Вальсакор®, Вальсакор® Н) были также представлены компанией KRKA.

Пациенты принимали препарат 1 р/сут с 07:00 до 10:00. В дни контрольных визитов больные не употребляли тестируемый медикамент до измерения АД. До начала активной терапии участники, ранее принимавшие АГП, подлежали 1 нед периода вымывания. Стартовым лечением для всех участников был прием валсартана в дозе 80 мг. Далее при необходимости проводилась титрация дозы. Через 4 нед лечения у пациентов, не достигших целевого АД, дозу повышали до 160 мг валсартана. Еще через 4 нед у пациентов с АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. дозу повышали до 320 мг или назначали фиксированную

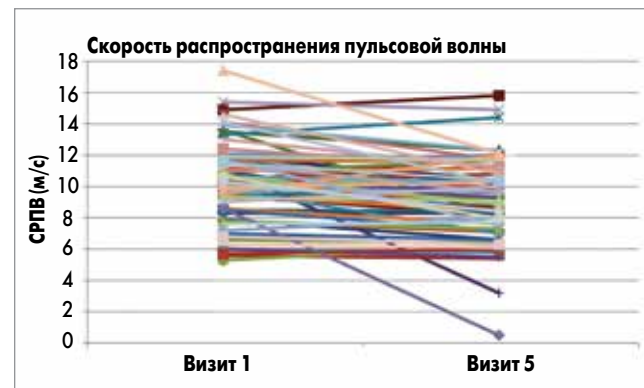


Рис. 1. Показатели СРПВ при первом и последнем визите у 74 пациентов подгруппы анализа пульсовой волны и ЦАД

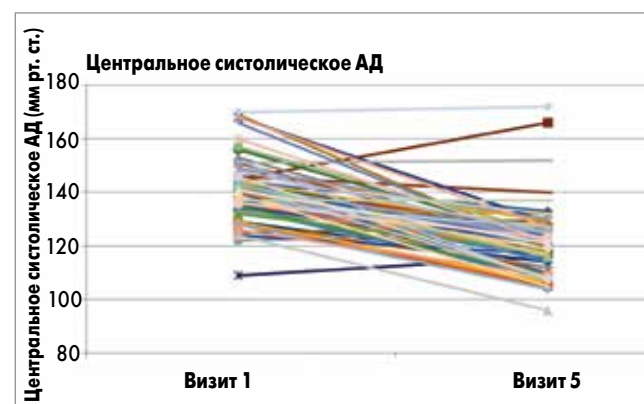


Рис. 2. Центральное систолическое АД при первом и последнем визите у 74 пациентов подгруппы анализа пульсовой волны и ЦАД

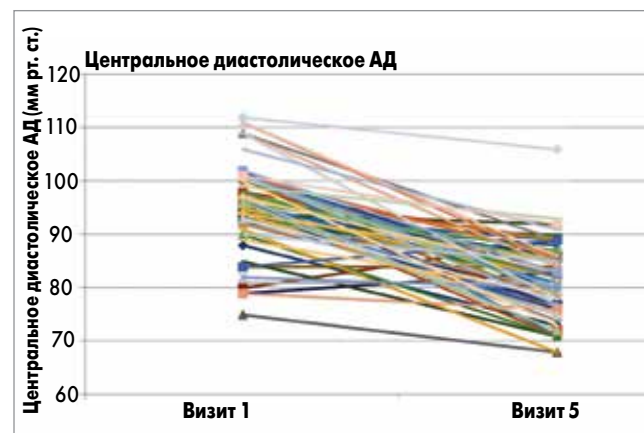


Рис. 3. Центральное диастолическое АД при первом и последнем визите у 74 пациентов подгруппы анализа пульсовой волны и ЦАД

комбинацию валсартана 160 мг и ГХТЗ 12,5 мг. По истечении еще 4 нед пациентам, не достигшим целевого АД, назначалась комбинация валсартан 320 мг / ГХТЗ 12,5 мг.

АД измерялось при каждом визите до утреннего приема препарата. Определение СРПВ и ЦАД проводилось при первом и последнем (пятом) визитах с помощью аппарата SphygmoCor. Данные были статистически проанализированы с помощью теста Стьюдента и определения 95% доверительного интервала (ДИ). Отличия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании приняли участие 365 пациентов, 74 из которых были в дальнейшем включены в подгруппу анализа СРПВ и ЦАД.

Сравнение показателей при первом и последнем визитах позволило установить, что средние уровни СРПВ при начале исследования были достоверно выше, чем на момент его завершения. Жесткость аорты также была более высокой в начале испытания. Среднее абсолютное снижение СРПВ с первого до последнего визита было статистически достоверным и составило $0,95 \pm 1,87$ м/с, что соответствует относительному уменьшению на $8,4 \pm 17,6\%$ ($p < 0,0001$). На рисунке 1 представлены тенденции снижения СРПВ на протяжении исследования.

Средние исходные и конечные показатели центрального систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД представлены в таблице 1, периферического – в таблице 2. Среднее относительное снижение центральных САД и ДАД составило $13,8 \pm 8,6\%$ и $14,3 \pm 8,5\%$ соответственно. Что касается периферических показателей, уровни САД и ДАД уменьшились на $13,6 \pm 7,7\%$ и $14,3 \pm 8,8\%$. Снижение и центрального, и периферического САД и ДАД было статистически достоверным ($p < 0,0001$). На рисунках 2, 3 продемонстрированы тенденции снижения центрального САД и ДАД в процессе испытания.

Сравнение влияния монотерапии валсартаном и действия комбинации валсартан/ГХТЗ показало, что жесткость аорты по сравнению со стартовым значением уменьшилась в обеих группах. СРПВ также снизилась в обеих группах, причем разница между группами монотерапии и комбинации оказалась статистически недостоверной, что свидетельствует о недостоверности разницы между уровнями уменьшения жесткости аорты.

Среднее абсолютное снижение СРПВ с первого до последнего визита в группе комбинации составило $1,87 \pm 3,15$ м/с, в группе монотерапии – $0,63 \pm 0,86$ м/с. Относительное снижение было на уровне $16,0 \pm 27,8\%$ в группе валсартана/ГХТЗ и $5,9 \pm 8,6\%$ в группе монотерапии (разница между группами статистически недостоверна).

При сравнении стартовых и конечных показателей ЦАД и ПАД было установлено, что в группе комбинированного лечения среднее снижение центрального САД и ДАД составило $30,56 \pm 21,44$ мм рт. ст. (что соответствует относительному уменьшению на $19,4 \pm 13,7\%$ и $18,89 \pm 10,9$ мм рт. ст. ($18,0 \pm 11,4\%$)). В группе монотерапии САД снизилось на $17,73 \pm 10,69$ мм рт. ст. ($12,9 \pm 7,8\%$), а ДАД – на $13,50 \pm 9,31$ мм рт. ст. ($14,0 \pm 9,5\%$).

Среднее абсолютное снижение периферического САД и ДАД оказалось на уровне $27,22 \pm 19,32$ мм рт. ст. ($16,3 \pm 11,1\%$) и $19,11 \pm 11,04$ мм рт. ст. ($18,4 \pm 11,6\%$) у пациентов, принимавших валсартан/ГХТЗ. В группе монотерапии брахиальные показатели САД и ДАД уменьшились на $18,33 \pm 10,50$ мм рт. ст. ($12,2 \pm 6,9\%$) и $13,40 \pm 9,56$ мм рт. ст. ($14,0 \pm 9,8\%$) соответственно. Разница в снижении ЦАД и ПАД между группами валсартана и валсартана/ГХТЗ оказалась статистически недостоверной.

Продолжение на стр. 6.

R. Accetto, J. Widimsky, J. Vincelj, Yu. Sirenko, I. Chazova, B. Barbic Zagar

Валсартан/гідрохлортиазид і швидкість распространення пульсової волни

Продолжение. Начало на стр. 5.

Обсуждение

В данном исследовании (n=365) изучались эффективность и безопасность валсартана или его комбинации с ГХТЗ у пациентов с мягкой/умеренной АГ.

В подгруппе из 74 больных, у которых была проанализирована СРПВ, ее снижение с первого до последнего визита составило $0,95 \pm 1,87$ м/с ($p < 0,0001$). Согласно уравнению Моэнса-Кортевега, этот результат свидетельствует, что валсартан и фиксированная комбинация валсартана и ГХТЗ снижают жесткость аорты у больных с мягкой/умеренной АГ. Лечение валсартаном способствует благоприятным структурным изменениям стенки артерий.

Обнаруженный в данном исследовании факт, что БРА модулируют жесткость артерий у пациентов с АГ, способен хотя бы частично объяснить благоприятные

кардио- и вазопротекторные эффекты угнетения ренин-ангиотензиновой системы, наблюдаемые в нескольких рандомизированных клинических исследованиях (Viberti G.C., Wheeldon G.M., 2002; Lewis E.J. et al., 2001; HOPE Study Investigators, 2000; Dahlof B. et al., 2002).

Увеличенная жесткость аорты является следствием не только повышенного АД, но и собственных свойств сосудистой стенки. Поскольку повышение аортальной СРПВ может негативно влиять на уровень ЦАД и функцию сердца, для оптимальной терапии может быть недостаточно уменьшения ПАД.

В той же подгруппе пациентов были проведены измерения ЦАД и ПАД. Снижение средних абсолютных и относительных показателей как ЦАД, так и периферического АД было статистически достоверным ($p < 0,0001$).

Показатели ЦАД демонстрируют изменения в отражении пульсовой волны в дистальных отделах системы

кровообращения (сосуды сопротивления), являясь лишь суррогатными маркерами жесткости аорты. Хотя увеличенная аортальная жесткость отвечает за ускорение передачи пульсовой волны и интенсивность ее отражения, а следовательно, и за повышение ЦАД, эти показатели в первую очередь определяются отражающими свойствами сосудов (Stewart R.D. et al., 2006).

Данное испытание характеризуется несколькими ограничениями. Открытый дизайн исследования не позволял сравнивать эффект изучаемых препаратов с другим антигипертензивным лечением. Кроме того, не проводилось прямых измерений механических свойств сосудистой стенки, поскольку это требует инвазивного вмешательства. Следует отметить, что сравнение эффектов монотерапии и комбинации валсартана/ГХТЗ предусматривало анализ показателей при первом и последнем визите. Поскольку некоторые пациенты переходили на прием комбинации в процессе исследования, то есть не принимали валсартан/ГХТЗ все 16 нед, данное сравнение не обеспечивает точной информации.

Выводы

Результаты исследования VICTORY демонстрируют, что валсартан и фиксированная комбинация валсартана с ГХТЗ эффективно снижают АД у пациентов с мягкой/умеренной АГ. Более того, согласно показателям СРПВ, оба препарата снижают жесткость аорты. Эти результаты характеризуются высокой клинической ценностью и подчеркивают важность ранней терапии АГ, которая, кроме снижения брахиального АД, обеспечивает благоприятное уменьшение СРПВ. Снижение центрального САД и ДАД было более выраженным, чем снижение аналогичных показателей на плечевой артерии.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Accetto R., Widimsky jr. J., Vincelj J., Sirenko Yu., Chazova I., Barbic Zagar B. The efficacy and safety of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension: A subgroup analysis of the effect of valsartan and combination with hydrochlorothiazide on pulse wave velocity and central blood pressure. Polish Heart Journal (Kardiologia polska), 2018. Epub ahead of print.

Перевела с англ. Лариса Стрильчук



Таблица 1. Среднее центральное САД и ДАД на момент первого и последнего визита в ходе исследования

Визит	Центральное САД			Центральное ДАД		
	Средний показатель	Стандартное отклонение	Асимметричный ДИ	Средний показатель	Стандартное отклонение	Асимметричный ДИ
Первый	139,838	11,39	(137,20; 142,48)	95,216	7,50	(93,48; 96,95)
Пятый	120,149	12,39	(117,28; 123,02)	81,230	6,76	(79,66; 82,8)

Таблица 2. Среднее периферическое САД и ДАД на момент первого и последнего визита в ходе исследования

Визит	Периферическое САД			Периферическое ДАД		
	Средний показатель	Стандартное отклонение	Асимметричный ДИ	Средний показатель	Стандартное отклонение	Асимметричный ДИ
Первый	151,649	10,49	(149,22; 154,08)	94,189	7,62	(92,42; 95,96)
Пятый	130,716	11,60	(128,03; 133,4)	80,351	6,71	(78,8; 81,91)

Здоров'я[®] України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери



З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ

Валсартан/гідрохлортиазид и скорость распространения пульсовой волны
R. Accetto, J. Widimsky, J. Vincelj и др. 5-6

Ранекса в лікуванні стабільної стенокардії напруги та хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка
Н.Ю. Осовська 8-10

Функціональна діагностика XXI століття: можливості технологій, помножені на клінічне мислення
Ю.А. Іванів, В.О. Куць, О.Й. Жарінов та ін. 12-15

Дуплексне сканування артерій как метод выявления субклинического атеросклероза: кому и когда рекомендовать?
О.А. Ковалевская 18

Ведение пациентов с субклиническим атеросклерозом: взгляд кардиолога
Е.И. Митченко 19-21

Оральные антикоагулянты в реальной клинической практике: время сравнивать и выбирать 23

Тактика лечения больных артериальной гипертензией с сопутствующими заболеваниями: что говорят европейские рекомендации? 24-25

Ехокардіографічна діагностика дисфункції протезованих клапанів серця як можливої причини серцевої недостатності
Ю.А. Іванів 26-27

Преимущества фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в лечении фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией 31-32

67-ма щорічна наукова сесія Американської колегії кардіологів (10-12 березня): що нового по проблемі серцевої недостатності? 34-35

Защита пациентов с фибрилляцией предсердий от инсульта: самое важное из рекомендаций
О.С. Сычев 35

Лечение ишемической болезни сердца: почему бисопролол?
Л.А. Мищенко, Е.Г. Купчинская 37-38

Функціональна діагностика: звертаємося до підручника
О.Й. Жарінов, Ю.А. Іванів, В.О. Куць 39-41

Нужны ли нам новые антигипертензивные комбинации, или Как из «вчера» попасть в «завтра»?
Ю.Н. Сиренко 43-44

Дайджест. 45

Сглаживая «острые углы» диуретической терапии 47

Деякі аспекти кардіocereбропротекції при артеріальній гіпертензії
Л.А. Міщенко, О.В. Гулкевич 48-49

β-адреноблокаторы в лечении хронической сердечно-сосудистой патологии: место карведилола
Л.М. Ена, В.О. Артеменко, И.В. Мудрук и др. 51-52

Довіра, заснована на доказах та досвіді*, у реальній клінічній практиці в профілактиці ішемічного інсульту у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь¹⁻³

Доведений профіль ефективності у профілактиці інсульту та системної емболії при вдвічі меншому ризику фатальних кровотеч порівняно із варфарином¹

Єдиний НОАК з проспективно дослідженою, спеціальною дозою для пацієнтів із порушенням функції нирок^{3,4}

Просте та зручне дозування 1 раз на добу з високим рівнем прихильності пацієнтів^{1,3}

КСАРЕЛТО® Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг або 20 мг. 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 15 мг ривароксабану. 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 20 мг ривароксабану. **Будь ласка, зверніть увагу!** Повна інформація вклена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати в ГОУ «БАЙЕР». **Показання:** Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь та одним чи кількома факторами ризику, такими як збільшена серцева недостатність, атеросклероз периферії, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і профілактика рецидиву ТГВ та ТЕЛА у дорослих. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до ривароксабану або до будь-яких допоміжних речовин препарату. Клінічно значуща активна кровотеча. Ушкодження або стани, що супроводжуються значними ризиками розвитку кровотеч, до яких належать павани на даний час, або нещодавно діагностовані вразливі шлуночково-нишкові транзити, зловисні павани з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесена травма головному або спинному мозку, нещодавно перенесена оперативне втручання на головному, спинному мозку або очках, нещодавно внутрішньочерепний крововилив, варикозне розширення вен стравоходу (випалення чи підірвання), артеренозні мальформації, анемія, судини або значні за розміром внутрішньочерепні або внутрішньочерепальні судинні аномалії. **Особливості застосування:** Застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, зокрема з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксапирин, далтепарин і т.д.), локальними речовинами (фундапарин, т.д.), пероральними антикоагулянтами (варфарин, алісептан, дабегатран і т.д.), окрім специфічних обставин періоду на альтернативну антикоагулянтну терапію або коли нефракціонований гепарин призначається у дозах, необхідних для функціонування відкритого катетера центральних вен або артерій. Захворювання печінки, які асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотеч, у тому числі цироз печінки класу B та C (за класифікацією Чайлда-Пью). Для віком до 18 років. Період вагітності або годування груддю. **Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому:** часті частота від ≥1/100 до <1/100 – анемія (включаючи відвідині лабораторні параметри), запорочечення, головний біль, очний крововилив (включаючи крововилив у м'язи/кісточки), артеріальна гіпотензія, гематома, носова кровотеча, кровоскаржання, кровотеча з носів, шлуночково-нишкові кровотечі (включаючи ректальну кровотечу), біль у шлуночково-нишковому транзиті та жовті, диспепсія, нудота, запор, дарен, біловокання, свербеж (включаючи нечасті випадки генералізованого свербежу), висипання, екзіма, шкірний та підшкірний крововилив, біль у кінцівках, кровотеча/підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові), гарячка, периферичний набряк, загальне погіршення самопочуття із зменшення активності (включаючи втомиюваність та астено), підвищення рівня трансаміназ, постпродурна кровотеча (включаючи пісноперіцидну анемію та кровотечу з ран), синці, свербіж з ранки. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Особливості застосування/Застереження:** Упродовж періоду лікування рекомендується відслідковувати клінічний наслідок, що відбиває практиці застосування антикоагулянта. Ризик розвитку кровотеч. Як при застосуванні інших антикоагулянтів, пацієнтам, які приймають Ксарелто®, слід перебувати під ретельним наглядом для виявлення ознак кровотеч. Рекомендується з обережністю застосовувати препарат при захворюваннях, що супроводжуються підвищенням ризику розвитку кровотеч. У випадку серйозної кровотечі застосування Ксарелто® слід припинити. **Дозування.** Профілактика інсульту та системної емболії. Рекомендується приймати по 1 таблетці Ксарелто® 20 мг 1 раз на добу, ця доза також є максимальною рекомендованою дозою. Лікування препаратом Ксарелто® слід проводити протягом тривалого часу за умови, що користь від профілактики інсульту та системної емболії переважає ризик розвитку кровотеч. У випадку пропуску прийому таблетки пацієнту слід прийняти Ксарелто® негайно і наступного дня продовжити лікування із прийомом 1 раз на добу згідно рекомендованого дозування. Не слід приймати подвійну дозу у той самий день, щоб компенсувати пропущену таблетку. **Лікування ТГВ, ТЕЛА на профілактику рецидиву ТГВ і ТЕЛА.** Протягом перших 3 тижнів для лікування гострого ТГВ і ТЕЛА рекомендується призначати по 1 таблетці Ксарелто® 15 мг двічі на добу (п'ять разів на добу) протягом першого тижня лікування. Після цього лікування і профілактики рецидиву ТГВ та ТЕЛА згідно наведеного режиму застосування препарату.

Режим дозування	Максимальна добова доза
1-21 день	15 мг двічі на добу
22 день і далі	20 мг один раз на добу

Тривалість лікування визначається індивідуально після ретельної оцінки користі від застосування та потенційного ризику розвитку кровотеч. Рішення про коригування терапії приймають протягом 3 місяців, приймаючи вихідні з наявності тимчасових факторів ризику (наприклад, нещодавно перенесена операція, травма, іммобілізація), а також догострокової – на підставі стійких факторів ризику або дисфункцій ТГВ чи ТЕЛА. У разі пропуску таблетки Ксарелто® по 15 мг двічі на добу по 15 мг препарату двічі на добу (1-21 день) пацієнт повинен негайно прийняти дозу Ксарелто®, щоб забезпечити прийом 30 мг Ксарелто® на добу. У цьому випадку можна прийняти одночасно 2 таблетки по 15 мг. Наступного дня слід продовжити звичайний режим по 15 мг двічі на добу, як рекомендовано. У випадку пропуску прийому таблетки під час режиму лікування один раз на добу (22 день і далі) пацієнту слід прийняти Ксарелто® негайно і наступного дня продовжити лікування із прийомом 1 раз на добу згідно рекомендованого дозування. Не слід приймати подвійну дозу у той самий день, щоб компенсувати пропущену таблетку. **Спосіб застосування.** Для перорального застосування. Таблетки слід вживати під час їди. Для пацієнтів, які не мають змоги проковтнути цілу таблетку, препарат Ксарелто® може бути подрібнений та змішаний з водою або іншою комірною рідиною, такою як яблучне пюре, катетеризовано перед прийомом парентально. Після призначення пацієнту таблеток Ксарелто® 15 мг чи 20 мг у подібному стані препарат у взаємно-му вигляді необхідно приймати у безпосередню зв'язку з введенням їди. Таблетки Ксарелто® у подрібненому вигляді можуть бути введені через шлуночковий зонд. Правильне розташування зонду у шлунок має бути перевірено перед введенням Ксарелто®. Подрібнені таблетки слід вводити з невеликою кількістю їди через шлуночковий зонд, після чого зонд слід промити водою. Після призначення пацієнту таблеток Ксарелто® 15 мг або 20 мг у подібному стані, препарат у взаємно-му вигляді необхідно вводити через зонд одразу після антрального харчування. **Категорія відносності:** Заретентом. **Зависки:** Байер Фарма АГ, Мюльгау-Рассе, 170-178, 13342, Берлін, Німеччина. **Дата останнього перегляду інструкції** – 24.02.2016.

* Під виразом «докази та досвід» маються на увазі результати досліджень ROCKET AF та XANTUS.
¹ Patek M, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 975-983.
² Tamayo et al. Bleeding in rivaroxaban users with AF. Clin Cardiol 2013; 36: 23-28.
³ A. John Camm et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. European Heart Journal 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehv100.
⁴ Keith A.A. Fox. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. European Heart Journal (2011) 32, 2387-2394.

ГОУ «БАЙЕР»: 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б. Тел.: (044) 220-33-00; факс: 220-33-01. www.bayer.ua

Українська асоціація боротьби з інсультом
Захід схвалений Європейською організацією інсульту

Українська Асоціація Боротьби з Інсультом

Stroke Summit
Summer
22-23 червня 2018 року
Kyiv

Європейська Асоціація Боротьби з Інсультом (ESO) EUROPEAN STROKE ORGANISATION

м. Київ, площа Перемоги, 1
Прем'єр готель «Либідь»
2-й поверх, конференц-зал «Галицький»

Літній саміт «ІНСУЛЬТ: ГАРЯЧІ ТЕМИ – 2018»
Головні доповідачі:

проф. Ендрю Денчак
директор інсультної програми м. Калгарі;
керівник департаменту клінічних неврологів та радіології
університету Калгарі, Канада

проф. Дерк Крігер
керівник інсультного центру, Коллеґаген;
старший консультант неврологічного відділення,
університетської лікарні, Цюріх, Швейцарія;
головний невролог центру медичної допомоги Mediclinic, Дубай, ОАЕ

проф. Натан Борнштейн
медичний факультет Саєкса
університету Тель-Авів, Ізраїль;
віце-президент
Світової організації інсульту

доцент Ральф Кок
старший консультант з неврології,
лікар-невролог Hirslanden Hospital,
Цюріх, Швейцарія

доктор Алессандро Терруці
консультант з неврології, неврологичний центр
медичної допомоги Mediclinic,
Дубай, ОАЕ

проф. С.П. Московка
зав. кафедрою неврології та неврофізіології
Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова;
керівник проекту «Ініціатива «Angels» в Україні

Партнери заходу:

Boehringer Ingelheim, SANOFI, Pfizer, Medtronic, obepir

Мови заходу: англійська та українська (синхронний переклад)

Для участі обов'язкова реєстрація до 15 травня на сайті:
www.uabi.org.ua

Ранекса в лікуванні стабільної стенокардії напрузи та хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка



Н.Ю. Осовська

...«Сутність грудної жаби як клінічного синдрому зводиться до двох основних пунктів: біль і смерть». Цьому визначенню хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС) класика російської терапії і кардіології Д.Д. Плетньова більше ніж 100 років, і тим не менш уявлення про ІХС здебільшого не змінилося, як і не змінилися її симптоми та прогноз. Сьогодні, на тлі дієвих інвазивних методів лікування ІХС, вдається подовжити життя пацієнту, але захворюваність продовжує зростати і молодшати в усьому світі.

Бачення сучасної кардіології можна визначити кількома напрямками, чітко сформульованими в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів 2013 року [1]:

- поліпшення прогнозу, запобігання виникненню інфаркту міокарда та раптової смерті й, відповідно, подовження життя;
- зменшення частоти та інтенсивності нападів стенокардії, а отже, підвищення якості повсякденного життя пацієнтів.

Засоби, що впливають на прогноз пацієнтів з ІХС, вивчені в багатьох міжнародних рандомізованих дослідженнях і чітко регламентовані тими ж рекомендаціями:

- щоденний прийом аспірину в малих дозах усіма пацієнтами;
- у разі непереносимості аспірину альтернативний прийом клопидогрелю;
- призначення статинів усім пацієнтам з ІХС (ІА);
- призначення інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину в разі наявності супутніх захворювань (артеріальної гіпертензії – АГ, хронічної серцевої недостатності – СН, цукрового діабету – ЦД) (ІА).

Питання забезпечення контролю над симптомами, а отже, і поліпшення якості життя пацієнта залишається досить проблематичним і дискусійним.

Під якість життя (health related quality of life – HRQL) розуміють інтегральну характеристику фізичного, психологічного, соціального й емоційного стану пацієнта, що оцінюється виходячи з його суб'єктивного сприйняття. Тобто для підвищення якості життя недостатнім, хоча й вельми важливим, є завдання зменшення інтенсивності больового синдрому. Стенокардія є найбільш загрозливим і деструктивним для життя пацієнта проявом ІХС. Що частіше виникають епізоди стенокардії та що інтенсивніший характер вони мають, то гіршою є не тільки якість життя, а й прогноз. Не варто забувати, що стенокардія – це не тільки відчуття пацієнта, а й маркер порушення коронарного кровообігу, гемодинамічної обструкції коронарної артерії/артерій або глибини мікроциркуляторного ураження серця. Проте якість життя кардіального пацієнта – це ще й поліпшення толерантності до фізичного навантаження і контроль порушень ритму, що також визначає його психологічний статус і соціальний комфорт.

Якість життя виходить на перший план у пацієнтів із хронічними захворюваннями з поганим прогнозом. Визначенню поганого прогнозу повністю

відповідає хронічна ІХС, особливо якщо питання вже або ще не ставиться про планове хірургічне втручання або якщо стенокардія виникає після стентування чи шунтування судин серця.

Європейські рекомендації 2013 регламентують такі препарати для поліпшення симптоматики ІХС:

- короткодійні нітрати для купірування нападів стенокардії (клас рекомендацій I, рівень доказів B);
- бета-блокатори та блокатори кальцієвих каналів (ІА) як препарати першої лінії для контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС) і симптоматики;
- препарати другої лінії: довготривалі нітрати, івабрадін, нікоранділ, ранолазин (ІаВ), триметазидин (ІвВ).

У рекомендаціях підкреслюється, що в пацієнтів із коморбідними станами і непереносимістю препаратів першої лінії можливе призначення відразу препаратів другої лінії (ІС).

Ранолазин (торгова назва Ранекса) – новий оригінальний антиангінальний та антиішемічний препарат, який не впливає на артеріальний тиск, ЧСС та периферичний опір судин, тобто жодним чином не впливає на центральну та периферичну гемодинаміку. Тому особливо привабливим ранолазин є в пацієнтів зі схильністю до брадикардії та гіпотонії, при яких інші класичні антиангінальні препарати, зокрема бета-блокатори та антагоністи кальцію, мають значно обмежену ефективність [2-4].

Ранолазин є препаратом, який шляхом селективного пригнічення пізнього натрієвого току суттєво впливає на внутрішньосерцеву гемодинаміку, а саме на діастолічне наповнення лівого шлуночка (ЛШ) [5-8]. Найважливішою складовою відповіді міокарда на пригнічення пізнього натрієвого току є зниження концентрацій внутрішньоклітинного кальцію, що супроводжується передусім поліпшенням діастолічного розслаблення. Зменшення діастолічної напруги сприяє більш якісному та легкому наповненню коронарних судин, що, своєю чергою, не тільки значно покращує кровопостачання міокарда, а й опосередковано запобігає розвитку аритмій та прогресуванню СН [5-9]. На сьогодні саме цей механізм вважається основним у комплексі антиішемічних та антиангінальних ефектів ранолазину.

Слід зазначити, що покращення діастолічної функції ЛШ (ДФЛШ) ранолазином відбувається без погіршення його систолічної функції, тому що ранолазин не зменшує піковий вхідний натрієвий або кальцієвий ток. Цей ефект дозволяє використовувати ранолазин у хворих із будь-якою фракцією викиду

(ФВ), що вигідно вирізняє його з-поміж інших антиангінальних засобів (бета-блокаторів та антагоністів кальцію) і робить препаратом вибору при ішемічній систолічній дисфункції міокарда (переважна більшість післяінфарктних пацієнтів). На сьогодні триває кілька досліджень з вивчення ефективності ранолазину в пацієнтів з гострим коронарним синдромом та інфарктом міокарда.

Ранолазин також є гарним метаболіком, із чим спочатку і пов'язували його ефективність у хворих на ІХС. Він впливає на енергетичний обмін у кардіоміоциті шляхом пригнічення ліполізу та активації гліколізу, в результаті чого в кардіоміоциті накопичується більша кількість аденозинтрифосфату [6, 9]. Цей ефект також опосередковано зменшує ішемію міокарда та підвищує больовий поріг у пацієнтів з ІХС, що є особливо цінним саме в жінок, зважаючи на їхню високу чутливість до болю як такого та болю ішемічного походження зокрема.

У численних дослідженнях було доведено антиішемічну та антиангінальну ефективність ранолазину як у монотерапії, так і в потенціюванні антиангінальної активності антагоністів кальцію, бета-блокаторів і нітратів тривалої дії (MARISA, CARISA, ERICA) [10-12]. У досліджуваних пацієнтів достовірно зростала толерантність до фізичних навантажень, зменшувалася кількість нападів стенокардії та потреба в нітратах короткої дії.

Накопичені дані клінічних досліджень дозволяють констатувати, що ранолазин поліпшує глікометаболічний гомеостаз, тобто є ефективним у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та ЦД. Це підтвердили результати субаналізів декількох досліджень (MERLIN-TIMI, CARISA, TERISA), у яких було продемонстровано статистично достовірне зниження рівня глікованого гемоглобіну і повторних епізодів ішемії у хворих на ЦД, а також частоти випадків прогресування порушень вуглеводного обміну до діабету [13-15]. Крім того, у пацієнтів із ЦД на тлі прийому ранолазину спостерігалось не тільки зменшення частоти та сили нападів стенокардії, а й зменшення дози та частоти прийому нітратів.

Як інгібітор вихідного току натрію у фазі реполяризації ранолазин збільшує на кілька мс тривалість потенціалу дії і QT-інтервалу. Проте він не впливає на механізми, що підвищують ризик розвитку шлуночкової тахікардії Torsade de pointes, тобто не має проаритмогенного ефекту [9]. Останні дані свідчать, що застосування ранолазину може навіть знижувати частоту випадків розвитку як шлуночкових

аритмій, так і фібриляції передсердь (ФП) [16-19]. Сьогодні ранолазин можна позиціонувати як препарат другого ряду або комплексної антиаритмічної терапії ФП. Він навіть запропонований як засіб для самостійного зняття нападу ФП за принципом «pill in the pocket» (таблетка в кишені) у перші 10 хв після його виникнення [20]. Такі дані дозволяють віддавати перевагу призначенню ранолазину в пацієнтів зі стенокардією та ФП, особливо при неефективності або при неможливості призначення бета-блокаторів (гіпотонія, брадикардія) або в комплексі з бета-блокаторами та аміодароном. Щодо антиаритмічної активності ранолазину, то його не можна поєднувати з антиаритмічними препаратами класу Іа (хінідин тощо.) та класу ІІІ (соталол), проте це не стосується аміодарону.

Зважаючи на те, що у виникненні стенокардії велику роль відіграє ендотеліальна дисфункція, ранолазин вважається досить перспективним препаратом. У нещодавно опублікованих роботах доведено протизапальну та антиоксидантну дію ранолазину, що, своєю чергою, може зумовити поліпшення ендотеліальної функції в різних клінічних умовах [4, 21]. Доведений суттєвий вплив на ендотеліальну дисфункцію може вивести препарат із групи антиангінальних у групу прогнозомодифікуючих препаратів, чого не було з жодним відомим на сьогодні антиангінальним препаратом.

Таким чином, основною метою комплексної антиангінальної терапії та монотерапії Ранексою слід вважати, по-перше, зниження вираженості симптомів стенокардії та, по-друге, зменшення пов'язаних з нею порушень ритму та толерантності до фізичного навантаження.

Ранекса, з'явившись на ринку фармакологічних препаратів України декілька років тому, посіла своє гідне місце. Спочатку публікувалися статті з описами клінічних випадків застосування ранолазину в пацієнтів з різними варіантами стенокардії [22, 23]. У подальшому в міру накопичення досвіду застосування виникла потреба в узагальненні отриманих результатів. Метою цієї роботи було вивчити вплив Ранекси на клінічний стан, інструментальні показники структурно-функціонального стану та внутрішньосерцевої гемодинаміки, а також на показники Холтеровського моніторингу електрокардіографії (ХМЕКГ) у пацієнтів зі стабільною стенокардією напрузи.

У дослідження були включені 26 чоловіків та 6 жінок з ІХС віком 42-62 роки (середній вік 55,3±0,6 року). Усім пацієнтам було діагностовано стабільну стенокардію ІІ-ІІІ функціонального класу. Тривалість анамнезу стенокардії становила 2-6 років. У дослідження не включали

післяінфарктних пацієнтів та осіб після проведення стентування або шунтування коронарних судин. (Вплив Ранекси на стан цієї категорії пацієнтів буде проаналізовано в іншій статті.) В усіх учасників дослідження фіксувався синусовий ритм. У 18 пацієнтів ІХС було підтверджено коронарографічно, 9 мали супутній ЦД 2 типу, 20 – АГ 1 або 2 ступеня. Порушення діастолічної функції лівого шлуночка (ДДЛШ) спостерігалось в усіх пацієнтів, що було умовою відбору учасників. Основним критерієм включення в дослідження був класичний стенокардитичний біль, який зберігався на тлі призначеної антиангінальної терапії першої лінії (нітрати, бета-блокатори, антагоністи кальцію). Усі пацієнти приймали прогнозомодифікуючу терапію ІХС (статици, аспірин, ІАПФ/сартани). Лікування не змінювали протягом 2 тиж перед призначенням ранолозину.

Структурно-функціональний стан серця оцінювали за даними ЕхоКГ в одномірному та двомірному режимах з кольоровою, імпульсною та постійнохвильовою доплерографією за допомогою ехокардіографу My Lab 25 (Італія). Для з'ясування стану ЛШ та систолічної функції визначали та розраховували кінцево-сistolічний і кінцево-діастолічний розміри (КСР; КДР) та об'єми (КСО; КДО), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та задньої стінки ЛШ у діастолу (ТЗСЛШ), поперечний розмір лівого передсердя (ЛП), поперечний розмір правого шлуночка (ПШ) та правого передсердя (ПП). Розраховували масу міокарда ЛШ (ММЛШ) та відносну товщину стінок (ВТС). Паралельно визначали індексовані показники: індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ), кінцево-сistolічний та кінцево-діастолічний індекси (КСІ; КДІ).

ДФЛШ оцінювали за даними доплерокардіографії в імпульсному та тканинному режимах. Визначали такі показники трансмітрального кровотоку: максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення (Е), пізнього діастолічного наповнення (А) та їх співвідношення (Е/А), час сповільнення раннього діастолічного наповнення (Тdec) та час ізвольомеричного розслаблення (IVRT), час децелерації (DT), а також Е' та А', з визначенням співвідношення Е/Е'.

ХМЕКГ виконували в амбулаторних та стаціонарних умовах за допомогою апарату моделі 3225 «ДІАКАРД» (АОЗТ «Сольвейг», Україна). Визначали такі показники: середню добову ЧСС, загальну кількість шлуночкових екстрасистол (ШЕС) за добу,

загальну кількість надшлуночкових екстрасистол (НШЕС) за добу, співвідношення НШЕС та ШЕС у пасивний та активний періоди (НШЕСпас/НШЕСакт, ШЕСпас/ШЕСакт), середню кількість епізодів депресії ST за добу та сумарну добову тривалість депресії сегмента ST.

Оцінка показників добової варіабельності ритму серця (ВРС) проводилася за допомогою ХМЕКГ. Оброблювали дані за допомогою системи аналізу ВРС HRV, яка входить до складу холтерівських систем моніторингу ЕКГ «Діакард» виробництва фірми «Сольвейг» (Україна). Відповідно до рекомендацій ВРС: стандартне відхилення NN інтервалу (SDNN); % сусідніх NN інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мс (pNN50%); квадратний корінь суми квадратів різниць тривалості сусідніх інтервалів NN (RMSSD); потужність у діапазоні низьких частот (0,04-0,15 Гц) (LF); потужність спектра високочастотного компонента (0,15-0,4 Гц) (HF); відношення LF до HF (LF/HF).

Аналіз даних виконувався 3 рази впродовж дослідження: при включенні (базовий рівень), через 1 та 3 міс. Пацієнти приймали Ранексу по 1 таблетці 500 мг 2 р/добу, у разі потреби дозу збільшували до 1000-2000 мг на добу.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми StatSoft Statistica v.12. Результати дослідження представлені для кількісних величин як медіана та інтерквартильний розмах (25 і 75 персантілі) і для відносних величин у вигляді %. Достовірність різниці % розрахована за критерієм χ^2 . Достовірність різниці величин показників при порівнянні 2 незалежних вибірок розрахована методами непараметричної статистики Mann-Whitney U test. Значення $p < 0,05$ вважали як достовірну різницю між порівнюваними групами.

Обговорення отриманих результатів

Усі пацієнти мали певні ознаки серцево-судинного ремоделювання, зважаючи на тривалий анамнез захворювання, стійкий характер кардіалгій та коморбідність (АГ, ЦД). У 12 учасників дослідження рееструвалося концентричне ремоделювання та концентрична гіпертрофія ЛШ (ГЛШ), у 20 – ексцентрична ГЛШ. Систолічна функція у всіх пацієнтів була збережена: середня величина ФВ становила 54,8% (табл. 1).

Через 4 тиж лікування спостерігалася чітка тенденція до зменшення порожнини ЛШ: на 2,9% знизився показник КДІ та майже на 7% – КСІ, що зумовило тенденцію до зменшення ІММЛШ на 4,7% (табл. 1). Через 3 міс лікування тенденція до зменшення систолічного об'єму ЛШ досягла рівня достовірності (-9,9%, $p < 0,05$), що обумовило появу тенденції до зростання ФВ ЛШ (+3,1%). Отже, через 3 міс постійного прийому Ранекси 1000-2000 мг/добу спостерігалися певні невеликі зміни структури та систолічної функції ЛШ, які в цілому не досягли рівня достовірності. Слід зазначити, що для істотного впливу на структурне ремоделювання ЛШ тримісячної терапії будь-яким препаратом було б недостатньо, до того ж у дослідження були включені хворі зі збереженою глобальною скоротливістю здатністю міокарда. Отримані дані збігаються з результатами інших авторів щодо впливу тримісячного курсу ранолозину на стан діастолічної функції ЛШ та відсутності суттєвого впливу на систолу [24, 25]. Проте в інших роботах було отримано достовірне зростання ФВ на тлі прийому ранолозину в пацієнтів зі зниженою ФВ та суттєвими клінічними проявами хронічної СН [26].

Найважливішою складовою відповіді міокарда на зменшення пізнього току натрію через натрієві канали під дією ранолозину є зниження концентрації внутрішньоклітинних натрію і кальцію, що супроводжується покращенням

діастолічного розслаблення. Розвантаження діастолі є вкрай важливим для оптимізації внутрішньосерцевої гемодинаміки, отже, якість коронарного кровотоку залежить передусім від вільного наповнення коронарних артерій у діастолу. Зменшення діастолічної напруги серцевого м'яза, більш якісне його розслаблення дозволяє коронарним судинам збільшуватися в об'ємі і приймати в себе більшу кількість крові. Тому ранолозин, який забезпечує такий ефект, є потужним внутрішньоміокардіальним гемодинаміком.

Оцінку стану діастолічної функції проводили у двох групах: із ДДЛШ 1 та 2 типів; пацієнтів із ДДЛШ 3 типу в дослідження не включали. Медикаментозне розвантаження діастолі в такому разі навіть теоретично видається дуже сумнівним, зважаючи на перевагу фіброзу міокарда та дуже високу його жорсткість. Зважаючи на відсутність достовірних змін інструментальних показників стану діастолічної функції ЛШ, у статті наведено результати тільки 3-місячного лікування ранолозином.

Позитивний вплив Ранекси на ДФЛШ у хворих із ДДЛШ 1 типу виявлявся в достовірному ($p < 0,05$) зменшенні тривалості часу ізвольомеричного розслаблення (IVRT) майже на 10%, а також збільшенні швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапана Е' на 16,4% (табл. 2; рис. 1). Середню величину швидкості ранньої діастолічної хвилі Е' $< 0,09$ м/с, виміряну в області фіброзного кільця мітрального клапана, вважають однією з найбільш значущих ознак уповільнення розслаблення міокарда ЛШ. Співвідношення Е/Е' є регламентовано обов'язковим до вимірювання інформативним показником погіршення діастолічного розслаблення [27].

Наслідком достовірного збільшення значення показника Е' у хворих 1-ї підгрупи стало істотне зниження співвідношення Е/Е' на 12,5%, що свідчило про поліпшення наповнення ЛШ у діастолу переважно за рахунок процесів релаксації ЛШ (рис. 1).

У 3 із 18 пацієнтів цієї підгрупи після закінчення терапії основні діастолічні індекси (Е/А, IVRT, DT, Е/Е', Е) досягли норми.

Зазначені зміни супроводжувалися гемодинамічним розвантаженням ЛП: його лінійний розмір достовірно зменшився з $4,0 \pm 0,1$ до $3,7 \pm 0,2$ см ($p < 0,05$).

При 2 типі ДДЛШ зміни розслаблення поєднуються з певним зростанням жорсткості міокарда ЛШ, що супроводжується не зростанням, як при 1 типі ДДЛШ, а, навпаки, зменшенням тривалості як усієї діастолі, так і її складових. Цей вид ДДЛШ відображає більш значні порушення діастолічної функції та певне підвищення кінцево-діастолічного тиску.

За даними тканинного доплера, у цій підгрупі хворих достовірно змінювалися швидкісні показники Е' і А', а також співвідношення Е/А', на жаль, не відбулося навіть через 12 міс лікування Ранексою, що свідчило про складні порушення в структурі міокарда ЛШ та про більш суттєві зміни його діастолічного наповнення (табл. 2).

Проте у хворих із ДДЛШ 2 типу через 12 тиж терапії спостерігалися зміни часових та швидкісних показників трансмітрального кровотоку, що також було суттєвим компонентом розвантаження діастолі. Фіксувалося достовірне ($p < 0,05$) збільшення тривалості інтервалів IVRT і DT, зниження швидкості раннього діастолічного наповнення Е на 25%, а також

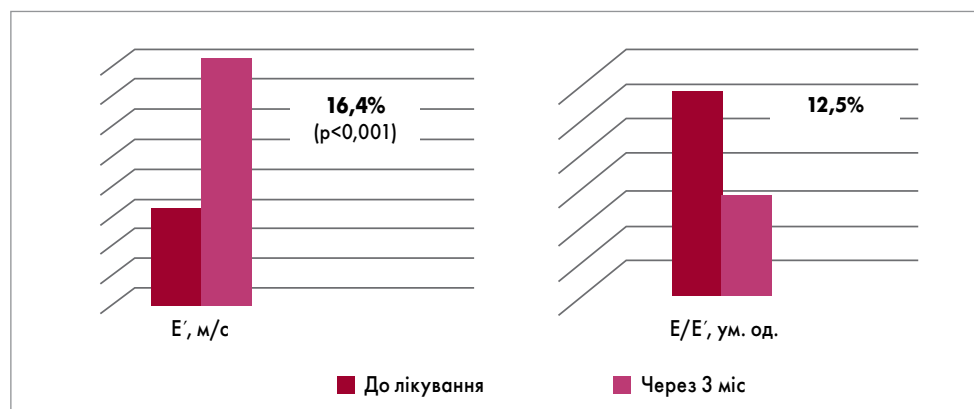


Рис. 1. Зміни основних показників ДФЛШ під впливом Ранекси в пацієнтів із ДДЛШ 1 типу

Таблиця 1. Динаміка показників внутрішньосерцевої гемодинаміки під впливом Ранекси

Показник	До лікування	Через 1 міс	Динаміка показника, %	р	Через 3 міс	Динаміка показника, %	р
КДІ, мл/м ²	75,5±3,8	73,3±3,4	-2,91	>0,05	72,5±3,4	-4,0	>0,05
КСІ, мл/м ²	33,4±1,9	31,1±1,8	-6,9	>0,05	30,4±1,8	-9,9	<0,05
ІММЛШ, г/м ²	112,8±2,3	107,5±2,3	-4,7	>0,05	104,8±2,2	-6,8	<0,05
ФВ, %	54,8±0,4	55,1±0,3	+0,6	>0,05	56,5±0,4	+3,1	>0,05
ІЛП, мм/м ²	23,5±0,4	19,7±0,4	-16,2	<0,01	18,1±0,3	-23	<0,01

Таблиця 2. Динаміка показників ДФЛШ під впливом Ранекси

Показник	ДДЛШ 1 типу		ДДЛШ 2 типу	
	До лікування	Через 3 міс	До лікування	Через 3 міс
Е, м/с	0,63±0,03	0,63±0,03	0,85±0,04	0,64±0,04*
А, м/с	0,68±0,03	0,70±0,02	0,81±0,03	0,80±0,03
Е/А, ум. од.	0,80±0,02	0,80±0,02	1,14±0,02	0,79±0,05*
Е', м/с	0,06±0,002	0,07±0,003*	0,05±0,002	0,056±0,002
А', м/с	0,08±0,003	0,08±0,003	0,08±0,003	0,08±0,003
Е/А', ум. од.	0,75±0,03	0,88±0,04	0,72±0,05	0,70±0,06
Е/Е', ум. од.	10,7±0,4	9,2±0,4*	13,9±2,1	9,8±1,7
IVRT, мс	102,9±2,7	93,0±2,5*	96,0±2,2	118,7±1,4*
DT, мс	172,8±8,1	176,6±7,6	153,4±6,9	210,6±10,3*

Примітка. *достовірність розбіжностей $p < 0,05$.

Продовження на стор. 10.

Н.Ю. Осовська, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Ранекса в лікуванні стабільної стенокардії напрузи та хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка

Продовження. Початок на стор. 8.

співвідношення Е/А на 30,5% (рис. 1). Це асоціювалося з достовірним зменшенням розміру ЛП з $4,4 \pm 0,1$ до $4,0 \pm 0,1$ см ($p < 0,05$), що свідчило про зменшення кінцево-діастолічного тиску та тиску в ЛП. Перехід псевдонормального кровотоку (ДДЛШ 2 типу) у спектр з порушеним розслабленням (ДДЛШ 1 типу) після 3 міс лікування ранолозином спостерігався у 5 з 14 хворих.

Отже, 12-тижневе лікування Ранексою суттєво поліпшило стан порушеної ДФЛШ у пацієнтів з ІХС з різними типами ДДЛШ. Ці зміни відбулися на тлі тенденції до зменшення порожнин серця та зростання ФВ ЛШ.

Однак найголовнішим остаточним ефектом Ранекси є все ж таки клінічне зменшення кількості та тривалості нападів стенокардії (антиангінальний ефект) та інструментально доведене зниження кількості та тривалості епізодів депресії сегмента ST (антиішемічний ефект). Аналіз даних ХМЕКГ чітко продемонстрував суттєвий антиішемічний ефект уже через 4 тиж лікування: на 92% зменшилася кількість епізодів депресії та на 94,7% – сумарний добовий час депресії сегмента ST (табл. 3). Через 12 тиж лікування ці показники становили вже 97,4 та 98,6% відповідно. Дані інструментального дослідження супроводжували суттєве зменшення кількості і тривалості стенокардитичних епізодів у всіх 32 пацієнтів, до того ж у 22 із них стенокардію

було взято під контроль уже на 1-му міс лікування, у решти 10 пацієнтів відбулося суттєве зниження кількості нападів стенокардії. Слід зазначити, що в 7 пацієнтів дозу Ранекси було збільшено до 1500 мг, у 3 – до 2000 мг на добу у 2 прийоми.

Як уже наголошувалося вище, переважання кардіоміоцитів в умовах ішемії міокарда натрієм і, відповідно, кальцієм призводить не тільки до механічної дисфункції ЛШ, а й до електричної нестабільності міокарда, тому ранолозин, блокуючи пізній ток іонів натрію, діє як антиаритмік.

Якщо антиішемічна та антиангінальна дія Ранекси була досить суттєвою вже на першому місяці лікування, а ДФ достовірно поліпшилася лише через кілька місяців, то стосовно антиаритмічної дії спостерігався певний накопичувальний позитивний ефект. Через 4 тиж терапії кількість надшлуночкових ЕС, яких спостерігалось досить багато до початку прийому Ранекси (табл. 3), зменшилася відразу на 80% та через 3 міс – на 82,8%. Кількість шлуночкових ЕС через місяць зменшилася на 60%, через 3 міс – на 77%. Крім загальної добової кількості ЕС було проаналізовано їх добовий розподіл. На початку лікування співвідношення їх кількості в активний період доби до кількості в пасивний період було 2,2 та 1,82 відповідно. Цей розподіл свідчив про переважання денних ЕС. Вища денна аритмічна активність серця обумовлена більшою мірою денною фізіологічною, а також активованою ішемією гіперсимпатикотонією.

Антиаритмічний вплив Ранекси сприяв не тільки суттєвому зменшенню загальнодобової кількості ЕС, а і їх добовому перерозподілу. Зменшення співвідношення ЕСакт/ЕСпас свідчило про перевагу впливу саме на денні аритмії, активовані симпатичною нервовою системою. Подальший аналіз виявив також достовірне зменшення ЧСС через 12 тиж лікування майже на 10% (табл. 3). Хоча Ранекса безпосередньо не впливає на ЧСС, можна припустити, що її зменшення відбулося за рахунок поліпшення якості життя, зменшення кількості та тривалості кардіалгій та схвильованості пацієнтів щодо прогнозу захворювання.

Упродовж останніх років дослідження ВРС є одним з доступних неінвазивних методів стратифікації ризику в пацієнтів із серцево-судинною патологією, особливо з ІХС. Цей метод використовується для вивчення стану вегетативної регуляції серцевого ритму, прогнозу захворювання та оцінки ефективності лікування. Очевидно, говорити про прогностичне значення показників можна лише в пацієнтів із структурним захворюванням серця, зокрема після перенесеного інфаркту міокарда або із СН високого функціонального класу [28, 29]. Проте результат впливу лікарських засобів на стан автономної нервової системи (АНС) у пацієнтів зі стабільними формами ІХС, є актуальним і цікавим питанням, яке вивчається при оцінці ефективності всіх серцево-судинних препаратів.

Найбільш інформативними інтегральними часовими показниками ВРС є SDNN та RMSSD, визначені протягом 24 год. Вони залежать від активності обох відділів вегетативної нервової системи і характеризують стан вегетативної регуляції в цілому. Їх збільшення або зменшення свідчить про зміщення вегетативного балансу у бік переважання одного з відділів АНС. Найчастіше про підвищений ступінь ризику свідчить зниження часових показників ВРС, що вказує на послаблення активності парасимпатичного відділу АНС і зниження

захисту серця від виникнення життєво небезпечних аритмій. В учасників дослідження під впливом Ранекси спостерігалася тенденція до зростання SDNN через 1 міс на 2,8% та достовірне зростання на 7% – через 3 міс лікування (табл. 4). RMSSD підвищився на 15 та 17% відповідно.

Найбільш інформативним спектральним показником ВРС, який відображає баланс активності симпатичного і парасимпатичного відділів АНС, є симпатопарасимпатичний коефіцієнт – LF/HF (LF – низькочастотний компонент спектра, який більшою мірою відображає активність симпатичної нервової системи; HF – високочастотний компонент спектра, який пов'язаний з дихальною аритмією і переважно відображає активність парасимпатичного відділу АНС). У пацієнтів нашого дослідження симпатопарасимпатичний коефіцієнт відображав високу активність симпатичної АНС та суттєво перевищував норму [30]. Через місяць терапії Ранексою з'явилася тенденція до його зменшення, яка через 3 міс досягла рівня достовірності і становила 15% (табл. 4). Ці зміни коефіцієнта зумовлені зростанням компонента HF (+10,5%, $p < 0,01$). Тобто покращення симпатопарасимпатичного балансу відбулося не за рахунок прямого пригнічення симпатичної ланки, а опосередковано – завдяки зростанню парасимпатичної активності.

Зменшення переважно денних аритмій, як шлуночкових, так і надшлуночкових, на тлі тривалого лікування Ранексою, ймовірно, пов'язане не тільки з прямим механізмом дії на калій-натрієвий насос, а й з компенсаторним підвищенням активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи. Збалансування АНС, відносно зменшення симпатичного «допінгу» в пацієнтів з ІХС при тривалому застосуванні є перспективним також для основної причини аритмій – ішемії, що й було підтверджене значним антиангінальним та антиішемічним ефектом Ранекси.

Таким чином, ранолозин (торгова назва – Ранекса) – препарат, запропонований сучасними рекомендаціями для лікування стабільної стенокардії як у монотерапії, так і в комбінації з іншими антиангінальними та антиішемічними засобами. На сьогодні визначено основні ефекти ранолозину: антиангінальний, антиішемічний та антиаритмічний. Ці ефекти реалізуються шляхом селективного пригнічення пізнього натрієвого току, що суттєво впливає як на діастолічне наповнення ЛШ, так і на аритмогенну активність серця. У нашому дослідженні ще раз інструментально та клінічно підтверджено основні ефекти ранолозину та виявлено його вплив на ВРС – достовірне збільшення активності парасимпатичної ланки АНС, що поліпшує природний захист серця від спровокованої гіперсимпатикотонією ішемії та аритмій. Отримані на сьогодні переконливі дані дозволяють використовувати Ранексу в пацієнтів з коморбідними станами (поєднання ІХС з АГ, ЦД та будь-якими аритміями). Зважаючи на те, що ранолозин є внутрішньосерцевим гемодинаміком без істотного впливу на тиск та ЧСС, продовжується вивчення його ефективності при гострому коронарному синдромі, некоронарогенних захворюваннях серця, у пацієнтів з різними варіантами ХСН.

Список літератури знаходиться в редакції.

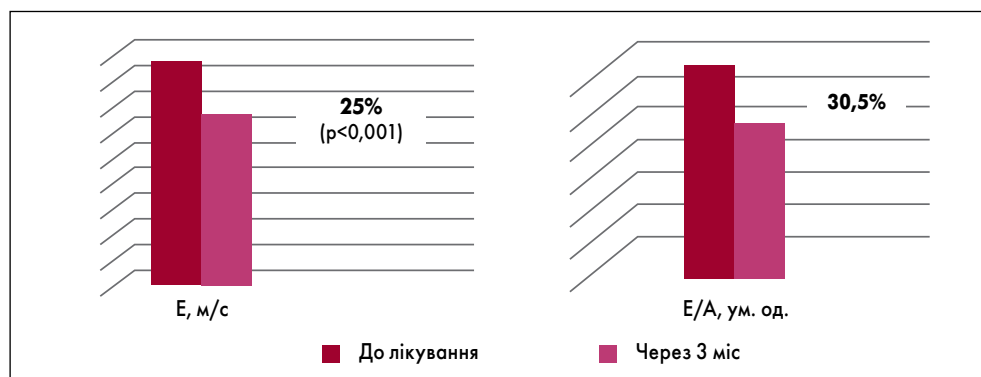


Рис. 2. Зміни основних показників ДФЛШ під впливом Ранекси в пацієнтів із ДДЛШ 2 типу

Таблиця 3. Динаміка показників ХМЕКГ під впливом Ранекси

Показник	До лікування	Через 1 міс	Динаміка показника, %	p	Через 3 міс	Динаміка показника, %	p
Сер. ЧСС, уд/хв	88,2±0,8	84,7±0,8	-4,13	>0,05	80,8±1,0	-9,7	0,03
Кількість ШЕС на добу	2350,5±158,2	942,9±91,3	-60,0	<0,01	540,6±70,8	-77,0	<0,01
Клас ШЕС	2,1±0,2	1,1±0,1	-52,4	<0,01	0,8±0,1	-74,5	<0,01
ШЕСакт/ШЕСпас	1,82±0,2	1,42±0,1	-28,2	<0,05	1,12±0,2	-62,2	<0,05
Кількість НШЕС на добу	1920,2±52,3	380,8±32,5	-80,2	<0,01	330,9±34,5	-82,8	<0,01
Кількість епізодів депресії ST/добу	3,8±0,6	0,3±0,1	-92,1	<0,01	0,1±0,1	-97,4	<0,01
Сумарний час депресії ST, с	79,3±11,3	3,2±0,7	-94,7	<0,01	1,1±0,1	-98,6	<0,01

Таблиця 4. Динаміка показників ВРС під впливом Ранекси

Показник	До лікування	Через 1 міс	Динаміка показника, %	p	Через 3 міс	Динаміка показника, %	p
SDNN, мс	42,6±0,8	43,8±1,8	+2,8	>0,05	45,6±1,0	+7,0	<0,05
RMSSD, мс	34,8±0,6	40,2±1,5	+15,5	<0,05	41,0±1,5	+17,8	<0,05
pNN50, %	28,8±0,7	31,3±1,5	+8,3	>0,05	31,8±1,5	+10,4	<0,05
LF, мс ²	1329,4±8,6	1300,7±39,7	-2,2	>0,05	1290,9±26,5	-3,1	>0,05
HF, мс ²	533,2±6,3	561,5±6,5	+5,3	>0,05	595,2±6,7	+10,5	<0,01
LF/HF, ум. од.	2,49±0,03	2,3±0,1	-8,1	>0,05	2,17±0,08	-14,8	<0,01

З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ

Новини доказової медицини	53, 55
Сучасний погляд на діуретичну терапію в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю	
В.П. Іванов	57
Як вплинути на майбутнє пацієнта з артеріальною гіпертензією: тільки доказова медицина та наполегливість	
Ю.А. Іванів, Л.А. Міщенко	58-59

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Строндекс – сублінгвальна рідка форма силденафілу в лікуванні пацієнтів із легеневою гіпертензією	
Ю.М. Сіренко, О.О. Торбас	28-29
Стресс и когнитивные нарушения	
И.И. Князькова	33
Магний в терапії серцево-судинних захворювань	
И.И. Князькова	60-61
Стан проблеми своєчасного звернення по медичну допомогу пацієнтів із гострим порушенням мозкового кровообігу	
В.А. Несукай, М.М. Долженко, М.М. Островська	74-75

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна: методы функциональной диагностики, электронейромиографическое исследование и оценка поражения сердечной мышцы	
Ю.И. Галий	76-77

РЕВМАТОЛОГІЯ

Синдром Когана	
О.Б. Яременко та ін.	16-17
Современные подходы к терапии системных заболеваний соединительной ткани: достижение целей быстро и безопасно	
О.Б. Яременко, О.П. Борткевич, Д.Л. Федьков	62-64
Современные стандарты лечения остеопороза: кому, когда, сколько, как долго?	
И.Ю. Головач	65-67
Инновационное лечение остеоартроза: обзор современных данных	
О.Б. Яременко	68
Віддалені наслідки ювенільного ідіопатичного артриту в дорослому віці	
М.Б. Джус	69-71
Недифференцірованне захворювання соединительной ткани	
С.А. Триполка	72-73

АТТЕНТО®

Олмесартан+Амлодипін

НОВА

фіксована комбінація¹:

- Ефективне зниження АТ^{2,3}
- Кардіо та ангіопротективний ефект⁴



1. Инструкция для медицинского использования лекарственного препарата АТТЕНТО® 20/5, АТТЕНТО® 40/10.
2. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.
3. Chrysant SG et al. Clin Ther. 2008 Apr;30(4):587-604.
4. De la Sierra A, Volpe M. J Hypertens. 2013 Mar;31 Suppl 1:513-7.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АТТЕНТО® 20/5, АТТЕНТО® 40/10
Склад. АТТЕНТО® 20/5: 1 таблетка містить олмесартану медоксомілу 20 мг та амлодипіну бєсилату 6,944 мг (що еквівалентно амлодипіну 5 мг); 1 таблетка містить олмесартану медоксомілу 40 мг та амлодипіну бєсилату 13,888 мг (що еквівалентно амлодипіну 10 мг).
Показання. Есенціальна гіпертензія. Препарат АТТЕНТО® показаний пацієнтам, у яких монотерапія олмесартаном медоксомілом або амлодипіном не забезпечує необхідного контролю артеріального тиску.

Протипоказання
- Підвищена чутливість до діючих речовин, похідних дигідропіридину або будинової з допоміжних речовин.
- Вагітність та планування вагітності.
- Тяжка печінкова недостатність і обструкції жовчаних шляхів.
Через наявність у складі препарату амлодипіну АТТЕНТО® також протипоказаний пацієнтам у яких:
- тяжка артеріальна гіпертензія;
- шок (включаючи кардіогенний шок);
- порушення відтоку крові з лівого шлуночка (наприклад при стенозі аорти тяжкого ступеня);
- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.
Спільне застосування АТТЕНТО® і препаратів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШФР <60 мл/хв/1,73 м²).
Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями, що виникали під час застосування препарату АТТЕНТО®, були периферичні набряки (11,3%), головний біль (5,3%) та запаморочення (4,5%).
Виробник: ДАТЧ САНІО ЮРОП ГМБХ, БЕРЛІН-ХЕМ/АГ. Представництво в Україні – Берлін-Хем/А. Менаріні Україна ГМБХ
Адреса: Київ, вул. Березинівська, 29. Тел: (044) 494-23-88, факс: (044) 494-33-89
Інформація про рецептурний лікарський засіб для ознайомлення фахівця охорони здоров'я. За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату № 77 від 09.02.2016. РП № UA/13780/01/01; № UA/13780/01/02
UA_Atteno_01-2017_V2_print. Затверджено до друку 24.10.2017.

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

АНОНС

VIII науково-практична конференція Асоціації аритмологів України

17-18 травня, м. Київ

Місце проведення: готель «Русь» (вул. Госпітальна, 4)

Програмні питання

- Фундаментальна аритмологія
- Методи функціональної діагностики в аритмології
- Інвазивна та неінвазивна електрофізіологія
- ТромбоеMBOLІЧНІ ускладнення та їх попередження
- Невідкладна допомога при аритміях
- Фармакологічні засоби в лікуванні аритмії

У рамках заходу буде проведено конкурс молодих учених і секцію стендових доповідей. Усі зареєстровані учасники отримають сертифікат.

Програму конференції буде розміщено на сайті: www.strazhesko.org.ua

Заявки на участь надсилати на e-mail: orgmetod2017@gmail.com

Телефони для довідок: +380 (44) 249-70-03, +380 (44) 275-66-22.

Функціональна діагностика XXI століття: можливості технологій, помножені на клінічне мислення

15-16 березня ДУ «Інститут серця МОЗ України» (м. Київ) приймав учасників VI Науково-практичної конференції «Функціональна діагностика серцево-судинних хвороб». Організаторами заходу традиційно виступили кафедра функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика (м. Київ) та ДУ «Інститут серця МОЗ України». Цьогорічну конференцію приурочено до 100-річчя заснування НМАПО ім. П.Л. Шупика. Організатори доклали чимало зусиль, щоб матеріали конференції були цікавими та корисними як досвідченим лікарям функціональної діагностики, так і широкому колу кардіологів, терапевтів і сімейних лікарів.

У рамках першого наукового засідання обговорювали питання ведення хворих зі шлуночковими, суправентрикулярними аритміями, профілактики раптової серцевої смерті (РСС), діагностичну роль ультразвукових методів і різних модальностей електрокардіографії (ЕКГ).



Завідувач кафедри променевої діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Юрій Андрійович Іванів

розпочав засідання лекцією «Некомпактність міокарда лівого шлуночка: тромбоемболічні ускладнення й аритмії».

Некомпактна кардіоміопатія лівого шлуночка (НКЛШ), або «губчатий міокард» – відносно рідкісна первинна генетична патологія міокарда, для якої характерні надмірна трабекулярність стінок і глибокі міжтрабекулярні кишені, сполучені з порожниною шлуночка. Такий міокард за будовою наближається до ембріонального, є структурно неповноцінним і під впливом інших факторів стає основою для формування дилатації, систолічної дисфункції ЛШ, аритмій і тромбоемболій.

Перший випадок НКЛШ описаний 1984 року. Частота патології становить від 0,014 до 0,24% залежно від досліджуваної популяції. Вона трапляється в різних вікових групах, частіше в чоловіків і характеризується великою різноманітністю генетичних форм, фенотипічних проявів і клінічних симптомів. Одні особи можуть не мати жодних скарг довгі роки життя, а інші потерпають від серйозних проявів патології з дитинства.

Основним методом діагностики є ехокардіографія (ЕхоКГ). Виділяють чотири ЕхоКГ-ознаки некомпактної кардіоміопатії за R. Jenni (2001):

1) двохарова структура стінки ЛШ: некомпактний потовщений ендокардіальний

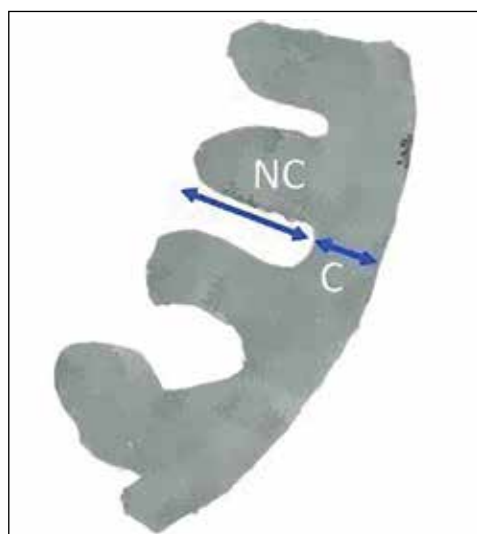


Рис. 1. Двошарова структура стінки ЛШ при некомпактній кардіоміопатії: співвідношення некомпактного ендокардіального шару (NC) і компактного епікардіального шару (C) >2:1

шар і компактний стоншений епікардіальний шар;

2) співвідношення між ними 2:1 та більше (рис. 1);

3) глибокі міжтрабекулярні шпари (простори), в яких за допомогою доплерівського обстеження можна виявити кровоплин;

4) відсутність інших аномалій серця.

Доповідач застеріг від «діагностичних пасток», тобто некоректного трактування трабекулярної будови міокарда. Доведено, що 68% здорових сердець мають виразну трабекулярність ЛШ як варіант норми. Посилена трабекулярність можна виявити в гіпертрофованих серцях у разі дилатаційної кардіоміопатії, клапанних вад або гіпертензії. Її також виявляють в атлетів і чорношкірих осіб (понад 20%). Той факт, що компактний шар міокарда має товщину менш ніж 8 мм, допомагає відрізнити НКЛШ від посиленої трабекулярності в здоровому серці та при гіпертрофії ЛШ. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) допомагає в тих випадках, коли трансторакальна ЕхоКГ дає недостатньо якісні зображення.

Спектр клінічних проявів НКЛШ може включати систолічну й діастолічну дисфункцію ЛШ, застійну серцеву недостатність (СН), аритмії, тромбоемболії, РСС. Порушення насосної функції серця та стаза крові в міжтрабекулярних кишенях зумовлюють підвищений ризик тромботворення. З метою запобігання тромбоемболічним ускладненням призначається антикоагулянтна терапія, показана таким хворим за наявності:

- значної систолічної дисфункції ЛШ із фракцією викиду (ФВ) <40%;
- супутньої фібриляції передсердь (ФП);
- тромбоемболії в анамнезі;
- тромбів у шлуночку за даними ЕхоКГ або МРТ серця.

Перевагу слід віддавати новим оральним антикоагулянтам (ривароксабан, дабігатран, апіксабан).

НКЛШ асоціюється з порушеннями ритму серця, серед яких найчастіші – це шлуночкова тахікардія (ШТ) і ФП. Глибокі міжтрабекулярні кишені є електрофізіологічним субстратом механізму re-entry. Нещодавно опублікований аналіз 557 випадків НКЛШ за даними літератури показав такий розподіл аритмій: часті шлуночкові екстрасистоли (ШЕ) – 17; монорморфна ШТ – 66; двонаправлена ШТ – 2; поліморфна ШТ – 8; фібриляція шлуночків (ФШ) – 5 (A.Z. Tumolo, D.T. Nguyen, 2017). Отже, приблизно кожен 5-й пацієнт із НКЛШ має загрозові порушення ритму серця.

Зважаючи на високу частоту ШТ, яка несе ризик РСС, у таких пацієнтів слід розглядати можливість встановлення імплантованого кардіовертера-дефібрилятора (ІКД). Переважно ІКД встановлюють, якщо в пацієнта вже було зареєстровано симптомні напади ШТ. У разі нормальної систолічної функції – якщо є додаткові фактори ризику (родинна історія РСС, нестійка ШТ або виникали синкопальні стани).

Стандартом антиаритмічної терапії для хворих із систолічною дисфункцією ЛШ і порушеннями серцевого ритму є аміодарон

(Кордарон®). Метааналіз 13 рандомізованих досліджень ефективності аміодарону в запобіганні РСС за участю 6553 пацієнтів (АТМІА) підтвердив достовірне зниження аритмічної смертності у хворих на хронічну СН (ХСН) або після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) на 29%, а також достовірне зниження загальної смертності на 13%. Цей результат можна вважати унікальним: Кордарон® запобігає одній смерті в кожному 43 лікованих ним хворих протягом 2 років і більше. Інший метааналіз 15 досліджень застосування аміодарону в дозі 200-400 мг/добу за участю 5864 пацієнтів високого ризику РСС із ФВ ЛШ 18-44% виявив зниження частоти РСС на 30%, зниження серцевої смертності на 23%, загальної смертності – на 19% (I. Sim, K.M. McDonald, P.W. Lavori, 1997).

У пацієнтів з ІКД аміодарон, особливо в поєднанні з β-блокаторами, значно знижує частоту дефібриляційних розрядів, що покращує якість життя хворих і подовжує термін функціонування батареї високовольтного пристрою.

Лікування НКЛШ у разі розвитку застійної СН проводиться за загальними стандартами лікування СН зі зниженою ФВ ЛШ і включає діуретики, β-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи альдостерону. За показаннями терапію доповнюють дигоксином. Серцева ресинхронізаційна терапія показана симптомним пацієнтам із II-IV функціональними класами (ФК) за NYHA та ФВ ЛШ <35%, яка залишається низькою, незважаючи на оптимальне медикаментозне лікування, якщо тривалість комплексу QRS із морфологією блокади лівої ніжки пучка Гіса (ЛНПГ) більша за 120 мс або 150 мс чи довше без графіки блокади ЛНПГ.

НКЛШ вважається рідкісною патологією, але в разі виявлення потребує організації регулярного (не рідше ніж раз на півроку) та тривалого медичного нагляду за пацієнтом, а також обстеження всіх найближчих родичів для запобігання можливим випадкам РСС.



Доцент кафедри функціональної діагностики НМАПО ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Віктор Олександрович Куць

висвітлив питання стратифікації ризику в пацієнтів із ШТ. Медико-соціальна значущість цієї проблеми зумовлена тим, що ШТ є «винуватцями» в більшості випадків РСС. Першими кроками при визначенні ризику розвитку ШТ має бути оцінювання тягаря симптомів і причини, яка призвела до розвитку аритмії.

За причиною 70-90% ШТ є коронарогенними й найчастіше пов'язані з ІМ та постінфарктним ремоделюванням ЛШ. Лише 10-30% ШТ мають інші причини крім ішемічної хвороби серця (ІХС), такі як вроджені каналопатії (синдром короткого/довгого QT, синдром Бругада, ідіопатична ФШ), саркоїдоз серця, постміокардитичний фіброз, рубцеві зміни після хірургічних втручань. Виділяють також групу ідіопатичних монорморфних ШТ (із вихідного тракту ЛШ або правого шлуночка (ПШ), з кореня аорти тощо).

Основними методами діагностики є збір анамнезу, клінічне обстеження (оцінка симптомів та їх впливу на якість життя), звичайна ЕКГ і моніторинг ЕКГ. За окремими показаннями та в сумнівних випадках проводять візуалізаційні дослідження серця й інвазивні тести – коронарентрикулографію, електрофізіологічне дослідження.

Доповідач нагадав, що жоден із запропонованих неінвазивних маркерів РСС, таких як варіабельність серцевого ритму, дисперсія інтервалу QT, барорефлекторна чутливість, не вплинув на клінічну практику. Поки що єдиний прогностично значущий показник, який постійно демонструє зв'язок із ризиком РСС – це ФВ ЛШ. На РСС припадає близько 50% усіх смертей у пацієнтів із гострим ІМ (ГІМ) в анамнезі та зниженою ФВ ЛШ. Якщо в загальній популяції ймовірність РСС становить 0,01% за рік, то в пацієнтів, які раніше перенесли гострий коронарний синдром (ГКС), – 5%, а в пацієнтів із ФВ ЛШ <35% та/або СН – 20%. Особливо високий ризик

Таблиця. Прогностична класифікація шлуночкових порушень ритму за J.T. Bigger (1984, 1991)

Порівнювані критерії	Доброякісні ШПР	Потенціально злякані ШПР	Злякані ШПР
Ризик РСС	Дуже низький	Низький або помірний	Високий
Клінічні прояви	Серцебиття, перебої	Серцебиття, перебої	Серцебиття, синкопе, зупинка серця в анамнезі
Структурне ураження серця	Зазвичай немає	Є	Є
Рубець або гіпертрофія серця	Немає	Є	Є
ФВ ЛШ	Нормальна (>55%)	Помірно знижена (30-55%)	Значно знижена (<30%)
Частота ШЕ	Незначна чи помірна	Помірна чи значна	Помірна чи значна
Парні ШЕ / нестійка ШТ	Немає	Є	Є
Стойка ШТ	Немає	Немає	Є
Гемодинамічні наслідки ШПР	Немає	Немає чи незначні	Помірні чи виражені

Примітка. ШПР – шлуночкові порушення ритму.

РСС – 25% за рік – мають пацієнти, котрі вже перенесли зупинку серця чи життєво небезпечну аритмію й були реанімовані.

В основу прогностичної класифікації шлуночкових порушень ритму за J.T. Bigger (1984, 1991) покладено три головні ознаки: наявність структурної патології серця, величина ФВ і вплив аритмії на гемодинаміку та самопочуття. За ними ШТ поділяють на доброякісні, потенційно злоякісні та злоякісні щодо розвитку РСС (табл.).

Доповідач прокоментував доказово обґрунтовані підходи до вибору медикаментозного, апаратного чи катетерного лікування ШТ і профілактики РСС за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2015).

Найбільше практичне значення, що зумовлено високою частотою та тяжкими наслідками, мають ШТ у пацієнтів із ГКС, після перенесеного ІМ та із систолічною дисфункцією ЛШ. У 20-22% пацієнтів з ІХС РСС стає першим проявом хвороби. У пацієнтів, які перенесли ГІМ, ризик РСС у 4-6 разів вищий, аніж у середньому в популяції.

Рекомендації із запобігання та лікування ШТ, пов'язаної з ГКС, на госпітальному етапі:

Для лікування рецидивної поліморфної ШТ рекомендовано застосовувати β-блокатори (клас рекомендації I, рівень доказів В).

Для лікування поліморфної ШТ рекомендовано внутрішньовенне введення аміодарону (I, В).

Пацієнтам зі стійкою ШТ або ФШ рекомендовано негайне проведення електричної кардіверсії чи дефібриляції (I, С).

У пацієнтів із рецидивною ШТ, ФШ або електричним штормом слід розглянути можливість виконання радіочастотної абляції з подальшим встановленням ІКД (IIa, С).

У разі рецидивної стійкої ШТ або ФШ, яка не реагує на β-блокатор чи аміодарон, або за наявності протипоказань до аміодарону слід розглянути можливість внутрішньовенного застосування лідокаїну (IIb, С).

Рекомендації щодо ведення пацієнтів зі стабільною ІХС, які перенесли ГІМ, зі збереженою ФВ ЛШ:

Слід розглянути можливість програмованої стимуляції шлуночків у пацієнтів, які перенесли ГІМ та мають синкопе, котрі не можна пояснити іншими причинами (IIa, С).

Застосування аміодарону можна розглядати з метою полегшення симптомів ШТ у пацієнтів, які вижили після ІМ, хоча він не впливає на рівень смертності (IIb, С).

Терапія блокаторами натрієвих каналів (клас IC антиаритмічних препаратів, ААП) не рекомендована для запобігання РСС у пацієнтів з ІХС або тих, що вижили після ІМ (III, В).

Пацієнти з діагностованою ХСН мають ризик РСС у 6-9 разів вищий, аніж у середньому в популяції. Найефективнішим способом запобігання РСС у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ або клінічно маніфестною СН є встановлення ІКД. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів воно показано хворим із симптомною СН (II-III ФК за NYHA) та ФВ ЛШ $\leq 35\%$ і очікуваною тривалістю життя понад 1 рік через ≥ 3 міс оптимальної медикаментозної терапії; при ішемічній етіології СН – щонайменше через 6 тиж після ІМ (найвищі клас рекомендації та рівень доказів: I, А). Під оптимальною медикаментозною терапією слід розуміти призначення інгібітора АПФ або блокатора рецепторів ангіотензину, β-блокатора й антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів у адекватних дозах.

У разі симптомної ШТ у пацієнтів із СН (наприклад, якщо пацієнт страждає від частих розрядів ІКД або нестійкої ШТ, яка спричиняє симптоми) аміодарон є засобом вибору. За даними дослідження ОРТІС, аміодарон у комбінації з β-блокатором

значно знижує частоту розрядів ІКД порівняно з монотерапією β-блокатором або соталолом. Інші ААП не рекомендовані пацієнтам із СН із міркувань безпеки.

Таким чином, добре відомий кардіологам аміодарон у сучасних рекомендаціях зберігає позицію оптимального ААП при симптомних ШТ у пацієнтів з ІХС, СН і кардіоміопатіями, в тому числі для запобігання частим розрядам у пацієнтів з ІКД.

У лекції також були розглянуті інші типи ШТ із підвищеним ризиком РСС: у пацієнтів із гіпертрофічною кардіоміопатією, аритмогенною дисплазією ПШ, синдром подовженого QT, синдром Бругада. Загалом найдієвішим способом профілактики РСС є встановлення ІКД, особливо в пацієнтів, які були реанімовані після епізоду ФШ. Катетерна абляція є методом вибору при неефективності медикаментозної терапії.

Отже, сучасна стратегія лікування ШТ передбачає підбір оптимальної антиаритмічної терапії на тлі лікування основного захворювання серця, встановлення ІКД за показаннями для профілактики РСС і розгляд питання щодо виконання радіочастотної деструкції субстрату аритмії.



Завідувач кафедри функціональної діагностики НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Олег Йосипович Жарінов прокоментував особливості діагностики та стандарти ведення хворих із суправентрикулярними тахіаритміями (СВТ).

СВТ – велика група порушень ритму серця, що характеризуються підвищеною частотою формування та проведення імпульсів у синусовому вузлі, тканині передсердь, атріовентрикулярному (АВ) вузлі й додаткових шляхах. Відповідно, першим критерієм класифікації СВТ є джерело аритмії. За ним виділяють синоатріальні, передсердні, атріовентрикулярні та СВТ із додатковими шляхами проведення. За електрофізіологічними механізмами СВТ можуть бути автоматичними (ектопічними) та реципрокними (re-entry).

СВТ відрізняються за своїм перебігом: від пароксизмальної до постійно-зворотної й постійної. За тривалістю виділяють короточасні пробіжки аритмії, нестійку та стійку СВТ.

Зазвичай СВТ виникають у пацієнтів без структурної хвороби серця, але постійна СВТ за відсутності лікування сама може призводити до дилатації й систолічної дисфункції ЛШ – розвитку «тахікардіоміопатії».

Оскільки ЕКГ є основним і в більшості випадків єдиним доступним методом діагностики аритмії, доповідач нагадав пріоритети в інтерпретації ЕКГ для диференційної діагностики СВТ:

- 1) частота серцевих скорочень (ЧСС);
- 2) регулярність R-R;
- 3) співвідношення частоти P та QRS;
- 4) розташування зубців P відносно комплексів QRS (якщо є P', то обов'язково оцінити тривалість інтервалу RP');
- 5) вісь (вектор) зубця P.

ЧСС під час СВТ переважно перебуває в діапазоні 100-250 уд./хв. Регулярними вважають тахікардії, при яких коливання тривалості сусідніх інтервалів RR не перевищують 10%. До СВТ із регулярними RR належать синусова тахікардія (СТ) із фіксованим АВ-проведенням (майже завжди 1:1), синоатріальна реципрокна тахікардія, передсердна тахікардія (ПТ) із фіксованим АВ-проведенням (переважно 1:1), атріовентрикулярна вузлова реципрокна тахікардія (АВВРТ), атріовентрикулярна реципрокна тахікардія (АВРТ), тріпотіння передсердь (ТП) із фіксованим АВ-проведенням

(переважно 2:1). Нерегулярні інтервали RR характерні для ФП, ТП зі змінним АВ-проведенням, багатофокусної ПТ, мономорфної ПТ зі змінним АВ-проведенням, передсердної ектопічної тахікардії, атріовентрикулярної вузлової ектопічної тахікардії.

Зубці P передують шлуночковим комплексам при СТ, ПТ, багатофокусній ПТ, а також групових передсердних екстрасистолах. Натомість вони реєструються після комплексів QRS або збігаються з ними при АВВРТ та АВРТ. У разі тахікардій із дуже високою ЧСС (зокрема, ПТ, АВВРТ, АВРТ) зубців P може бути не видно, оскільки вони нашаровуються на зубець T.

Часто виникає необхідність диференціювати ПТ від ФП, і це дуже важливо, оскільки кардинально відрізняються стратегії лікування, зокрема підходи до антиаритмічної терапії. Ключовим критерієм ФП вважають тривалість епізоду мінімум 30 с.

Для ефективної корекції субстрату СВТ необхідно точно визначити її джерело, електрофізіологічний механізм і перебіг. У багатьох випадках для вирішення цих завдань достатньо аналізу звичайної ЕКГ або даних амбулаторного моніторингу ЕКГ. Водночас диференційна діагностика СВТ може викликати труднощі. Наприклад, ТП із проведенням 2:1 можна помилково розцінити як СТ або ПТ, оскільки кожна друга хвиля тріпотіння часто збігається із зубцем T. Доповідач представив клінічні приклади, коли за даними ЕКГ важко встановити правильний діагноз (рис. 2.). Останньою інстанцією є електрофізіологічне дослідження, що дає змогу встановити істинний субстрат і механізм аритмії.

Доповідач розглянув особливості лікування різних видів СВТ за рекомендаціями Американської колегії кардіологів / Американської асоціації серця / Товариства ритму серця (2015).

Американські експерти окремо характеризують у лікуванні СВТ невідкладну допомогу та тривалу стратегію ведення хворих. Для припинення пароксизмів АВВРТ насамперед застосовують вагусні проби (масаж каротидного синуса) та внутрішньовенне введення аденозину (чи АТФ). Якщо це не допомагає, в гемодинамічно стабільних пацієнтів рекомендовано внутрішньовенне введення β-блокатора чи недигідропіридинового блокатора кальцієвих каналів (верапаміл або дилтіазем). Аміодарон є препаратом резерву в разі неефективності перерахованих засобів. У пацієнтів із порушеннями гемодинаміки методом відновлення ритму є електрична кардіверсія.

У рамках тривалої стратегії радикальним методом лікування пацієнтів із СВТ є катетерні втручання, що в більшості випадків забезпечують усунення субстрату аритмії. Проте американські експерти наголошують на участі пацієнта у виборі методу лікування – катетерного чи консервативного. Консервативне лікування полягає в підтримувальній антиаритмічній терапії. Для контролю ЧСС застосовують β-блокатори чи недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів. Препаратами вибору за відсутності структурної патології серця є пропafenон і флекаїнід. Аміодарон є препаратом резерву в більшості випадків СВТ за відсутності структурної патології серця як для припинення нападу, так і в рамках довготривалої стратегії. У пацієнтів

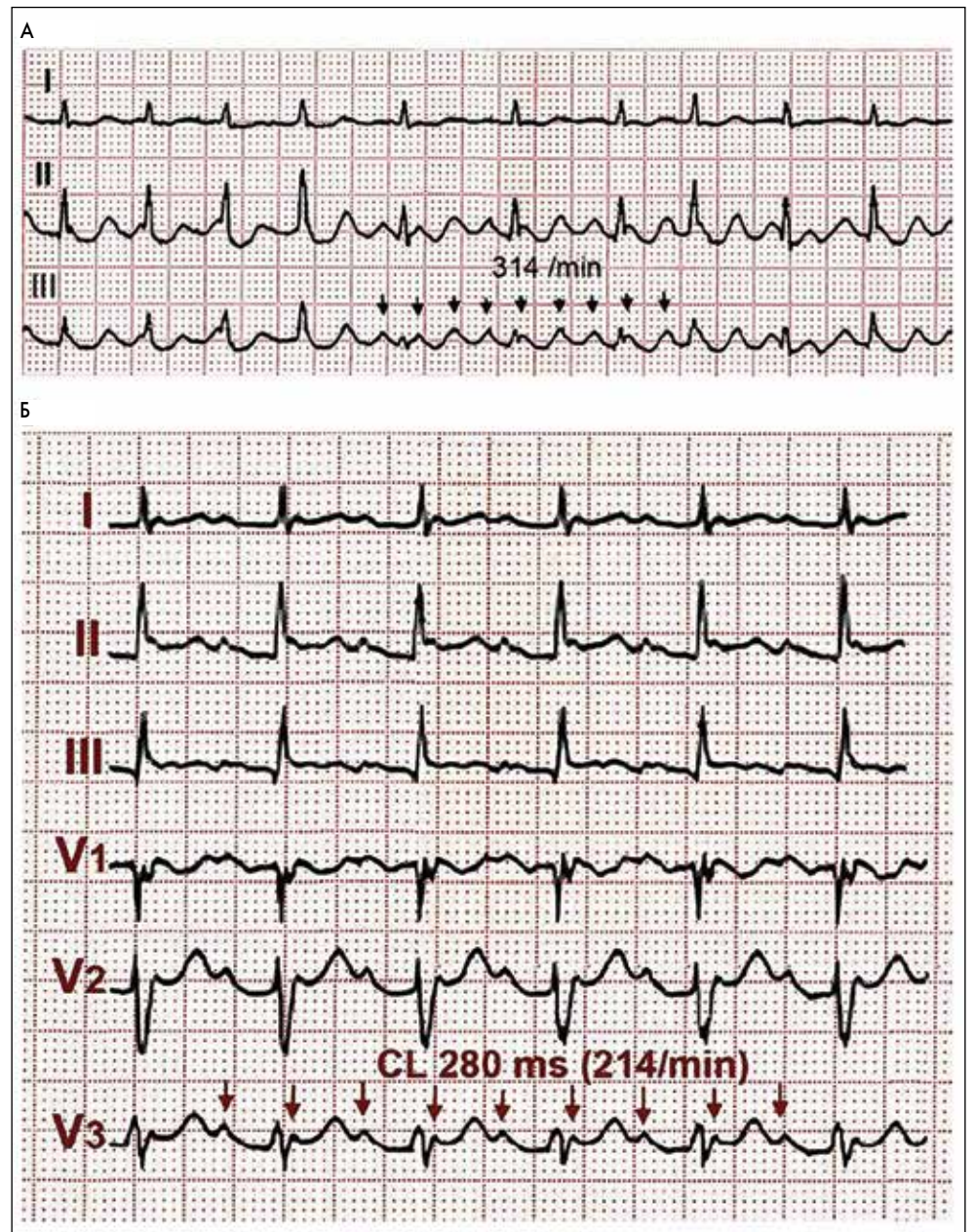


Рис. 2. Обмеження ЕКГ у діагностиці ПТ/ТП синусової брадіаритмії

А. ЕКГ, що задовольняє класичним критеріям ПТ (частота та відсутність ізоелектричної лінії) в разі фокальної тахікардії, яка походить із правої верхньої легеневої вени. Звертає на себе увагу неправильний ритм шлуночків на тлі правильного ритму передсердь. Б. ЕКГ у разі рубцевої макро-рієнтри-тахікардії з правої передсердя, що задовольняє класичним критеріям ПТ. Дискретні зубці P відділені стабільними ізолініями й з'являються між комплексами QRS із АВ-проведенням у співвідношенні 2:1 (Arrhythmia & Electrophysiology Review, 2017; 6 (2): 55-62)

Функціональна діагностика XXI століття: можливості технологій, помножені на клінічне мислення

Продовження. Початок на стор. 12.

із систолічною дисфункцією ЛШ або іншою структурною патологією серця аміодарон є препаратом вибору, оскільки ААП I класу протипоказані.

У пацієнтів із СТ лікування слід починати з усунення причин і пускових факторів тахікардії (наприклад, заняття спортом). Американські експерти рекомендують розглянути призначення івабрадину симптомним пацієнтам із СТ, причому з вищим класом рекомендації, ніж для β-блокаторів.

У підсумку доповідач наголосив на необхідності формулювати діагноз з урахуванням джерела, механізмів, перебігу та тривалості аритмії, а не лише констатувати наявність СВТ. ЕКГ, безумовно, є основним методом діагностики СВТ, але має певні обмеження. Медикаментозна терапія має суттєві відмінності залежно від виду СВТ і наявності фонові хвороби серця. Катетерне лікування є пріоритетним, але в пацієнта завжди має бути вибір.



Завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці), доктор медичних наук, професор Віктор Корнійович Ташук розповів про

перспективи кількісної оцінки ЕКГ у визначенні показань до антиаритмічної терапії з метою профілактики РСС. Сучасні методи комп'ютерного статистичного та геометричного аналізу ЕКГ істотно розширюють можливості цього традиційного методу діагностики, підвищуючи чутливість до виявлення небезпечних порушень ритму. Зокрема, в доповіді були докладно проаналізовані причини виникнення синдрому ранньої реполяризації шлуночків та її вплив на ризик ФШ і РСС.

Ознаками синдрому ранньої реполяризації є горизонтальна чи низхідна форма сегмента ST після точки J. Встановлено, що пацієнти з косонизхідною депресією сегмента ST мають приблизно у 3,14 раза (95% довірчий інтервал, ДІ 1,56-6,30) підвищений ризик розвитку аритмічної смерті. Висхідна форма сегмента ST після точки J, у свою чергу, є сприятливим прогностичним маркером, що не асоціюється зі зростанням імовірності аритмічної смерті (відношення ризиків 0,89; 95% ДІ 0,52-1,55) (J.T. Tikkanen et al., 2011).

Аміодарон є потужним ААП, який, за даними рандомізованих клінічних досліджень і метааналізів, достовірно знижує рівень аритмічної смертності. Проте відносно мало відомо про його вплив на варіабельність серцевого ритму й інші кількісні показники. Встановлено, що на тлі прийому аміодарону достовірно зменшується показник rNN50 (частка інтервалів NN, що перевищують 50 мс), і зменшення rNN50 корелювало зі зменшенням кількості ШЕ (L.E. Rohde et al., 1998). Іншими авторами показано, що застосування аміодарону дає змогу зменшити нахил сегмента ST і знизити ризик аритмічної смерті (Milliez et al., 2004).

Доповідач представив дані власного дослідження з кількісним аналізом ЕКГ у пацієнтів із ГІМ, в якому було виявлено, що аміодарон (Кордарон®) позитивно впливає на варіабельність серцевого ритму відповідно до аналізу як статистичних, так і геометричних методів дослідження ЕКГ. Виявлені зміни вказують на здатність аміодарону активувати парасимпатичний контур регуляції ритму серця, знижувати дисперсію інтервалу QT, зменшувати нахил

сегмента ST. Отримані дані в сукупності з раніше опублікованими додатково обґрунтовують призначення препарату Кордарон® для запобігання раптовій аритмічній смерті в пацієнтів, яким показаний цей ААП.



Асистент кафедри променевої діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук Михайло Степанович Сороківський розпо-

вів, як оцінювати ЕКГ пацієнта з електрокардіостимулятором (ЕКС) і яку інформацію може надати імплантований пристрій. Кардіологи та терапевти дедалі частіше мають справу з пацієнтами, котрим у закладах вищого рівня медичної допомоги були імплантовані ЕКС. Звичайно, ЕКГ таких пацієнтів може істотно відрізнитися й потребує певних навичок для її коректної інтерпретації.

Для аналізу стандартної 12-канальної ЕКГ у пацієнта з імплантованим пристроєм бажано знати такі характеристики:

- тип стимуляції (камера серця, що стимулюється, й камера, з якої зчитується імпульс);
- полярність стимуляції (монополярна, біполярна);
- базову ЧСС (мінімальна ЧСС, яку підтримує стимулятор, зазвичай близька до 60 уд/хв);
- чи є функція адаптації ЧСС до фізичної активності пацієнта.

Звичайно, необхідно знати й причину (показання) встановлення ЕКС. Цю інформацію можна знайти у виписці пацієнта після встановлення ЕКС, спеціальній картці пацієнта з ЕКС, протоколі останнього програмування пристрою. Проте буває так, що немає жодної документації. Зрозуміти, що ритмом керує штучний водій, допомагають три основні ознаки:

1. Періодична поява комплексів QRS із графікою блокади ЛНПГ (тому що стимуляція відбувається з ПШ). Зубець R значно менший за S у відведенні V5, якщо стимуляція йде з верхівки.

2. У спокої, коли працює стимулятор, ЕКГ дуже ритмічна, ЧСС найчастіше 60 уд/хв, рідше 50 або 70.

3. Наявність імпульсів (спайків) від ЕКС. Їх не завжди видно при біполярній стимуляції, коли імпульс циркулює між двома полюсами на дистальному кінці електрода. При монополярній стимуляції коло циркуляції імпульсу велике (між електродом і корпусом ЕКС), тому спайки високоамплітудні й зазвичай їх добре видно.

За звичайною ЕКГ, на якій видно роботу ЕКС, у більшості випадків можна встановити тип імплантованого пристрою та запрограмований режим стимуляції.

Режим ААІ: стимуляція правого передсердя (ПП), сенсинг із ПП. Можна побачити атиповий, змінений зубець Р під час нанесення імпульсу, рівні інтервали між зубцями Р (рис. 3).

Режим VVI: стимуляція ПШ, сенсинг ПШ. ЕКС керується лише активністю ПШ і не реагує на ритм передсердь. Для ЕКГ характерна графіка блокади ЛНПГ стимульованого комплексу QRS (рис. 4).

Крім того, можна розрізнити чотири типи комплексу QRS під час роботи ЕКС (рис. 5):

- спонтанний: власний QRS без впливу ЕКС;
- нав'язаний: комплекс від імпульсу ЕКС (широкий, із графікою блокади ЛНПГ);
- зливний: перехідний від спонтанного до нав'язаного;

– псевдозливний: коли на власний QRS звичайної форми накладається спайк стимулятора одночасно з початком спонтанного збудження.

Режим DDD: сенсинг із двох камер і стимуляція двох камер (ПП і ПШ). Для цього типу ЕКС можливі чотири варіанти стимуляції, які спонтанно можуть переходити один в інший залежно від функції автоматизму синусового та провідності АВ вузла (рис. 6).

Під час обстеження пацієнта з ЕКС обов'язковою є клінічна оцінка роботи пристрою для вирішення питання, чи такий тип і частота стимуляції є оптимальними для пацієнта. Та в деяких випадках звичайний запис ЕКГ («погляд зовні») не дає змоги оцінити роботу ЕКС. Тому докладніше визначити, як працює ЕКС, можна зчитавши дані з програматора пристрою («погляд із середини»). Отже, зіставлення даних про роботу кардіостимулятора, отриманих з ЕКГ і програматора, допомагає найбільш точно оцінити роботу ЕКС.

Окрім того, ЕКС надає багато цінної діагностичної інформації. Пристрій може зафіксувати пароксизми ФП, їх почастішання за останній час, що прискорює прийняття рішення про застосування стратегії контролю ритму (абляція, антиаритмічна терапія) й допомагає вчасно призначити профілактичне лікування антикоагулянтами. Також ЕКС може зареєструвати пароксизми ШТ, допомагає контролювати ефективність ААП.

У підсумку доповідач зазначив, що кількість і складність імплантованих пристроїв неухильно зростають. Обізнаність лікарів первинної ланки з їхніми можливостями та принципами роботи теж мусить зростати. Кардіостимулятор є потужним діагностичним пристроєм, який може суттєво допомогти покращити ведення пацієнта. Це можливо лише за умови співпраці та взаємопорозуміння між кардіологами, кардіохірургами, електрофізіологами, терапевтами й сімейними лікарями.

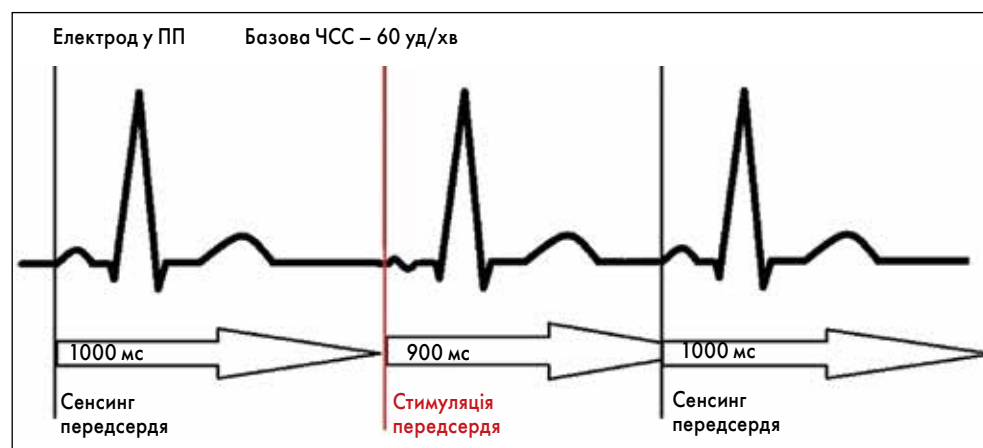


Рис. 3. Особливості ЕКГ у пацієнта з ЕКС, що працює в режимі ААІ

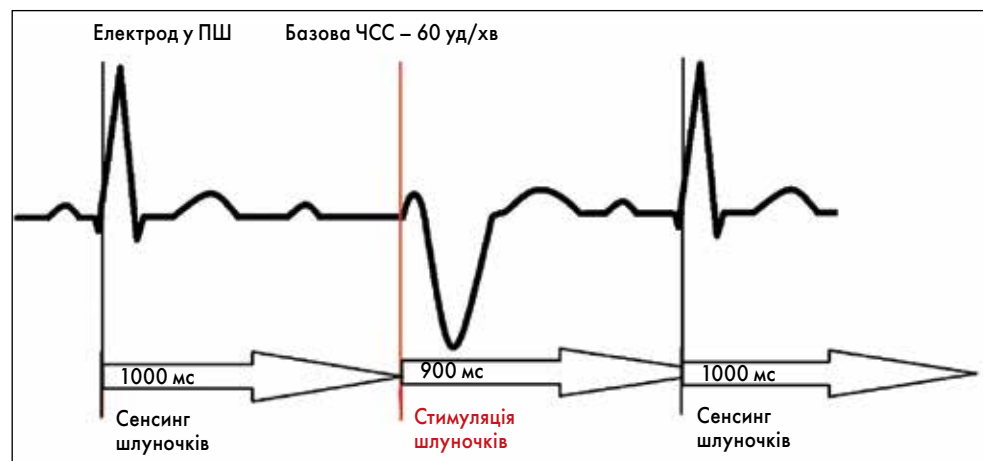


Рис. 4. Особливості ЕКГ у пацієнта з ЕКС, що працює в режимі VVI

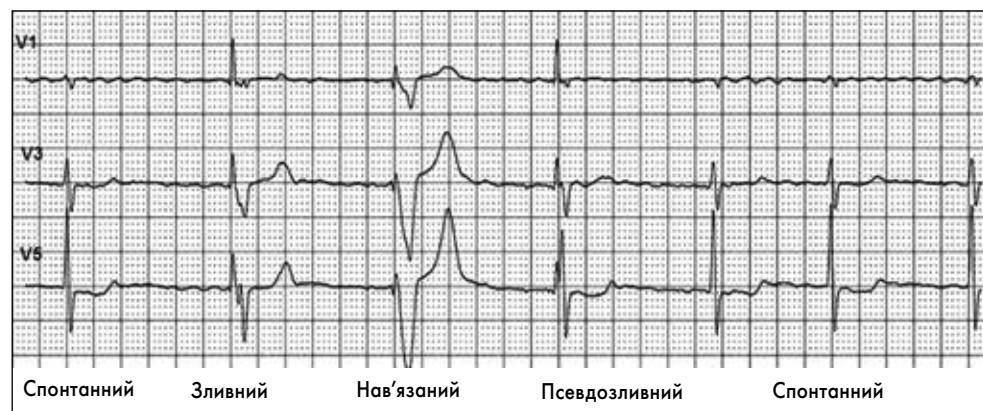


Рис. 5. Комплекси QRS під час роботи ЕКС



Рис. 6. Варіанти стимуляції в режимі DDD (дані з програматора ЕКС)

Друге наукове засідання почалося з навчального семінару «Сучасні технології моніторингу ЕКГ».

Лікар функціональної діагностики Т.М. Гавронська поділилася досвідом роботи з різними алгоритмами та інструментами комп'ютерного аналізу холтерівських ЕКГ. На наочному матеріалі доповідач розглянула можливості фільтрації артефактів, особливості діагностики пароксизмальних аритмій, епізодів ішемії, підрахунку кількості екстрасистол та інші тонкощі роботи з цим потужним діагностичним методом.

Асистент кафедри функціональної діагностики НМАПО ім. П.Л. Шупика Н.О. Ліфантьєва нагадала про значення апаратного моніторингу подій у діагностиці синкопальних станів. Як відомо, аритмії посідають близько 10% у структурі причин синкопе. Аритмогенні синкопе можуть бути пов'язані з брадикардією, дисфункцією синусового вузла, АВ-блокадою, стійкою чи симптомною ШТ, симптомною СВТ, а також порушеннями функціонування штучного водія ритму. 2017 року були опубліковані рекомендації Американської колегії кардіологів / Американської асоціації серця / Товариства ритму серця щодо ведення пацієнтів із синкопе. У рекомендаціях надано покроковий

гіпертензії (АГ) або концентрації загального холестерину крові >5 ммоль/л.

Доповідь асистента кафедри функціональної діагностики НМАПО ім. П.Л. Шупика Н.Ю. Васильєвої також стосувалася структурних змін брахіоцефальних артерій у пацієнтів з АГ. Діагностика уражень органів-мішеней при АГ – одна з ключових складових оцінки загального серцево-судинного ризику. На практиці найбільш проблематичним є раннє виявлення безсимптомних уражень судинного русла мозку, які можуть призводити до інвалідизуючих наслідків – інсульту та деменції. Доповідач докладно розглянула характерні структурні зміни (ремоделювання) артерій при АГ та їх ультразвукові ознаки, особливості вимірювання товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій, методи оцінки ступеня їх звуження, виявлення деформацій та анатомічних аномалій судин.

Ю.І. Галій (Інститут травматології та ортопедії НАМН України) нагадала про роль електронейроміографії в діагностиці міопатії та значення цієї знахідки для кардіологічної практики. Атрофічний процес при прогресуючій міопатії Дюшена вражає як скелетні м'язи, так і міокард. У результаті до 94% хворих страждають на патологію серцево-судинної системи. Незважаючи на те що проблема залучення серця в патологічний процес при



алгоритм обстеження пацієнта із синкопальними станами – від збору анамнезу до проведення інструментальних методів і застосування різних типів пристроїв для моніторингу ЕКГ. Залежно від клінічної частоти подій можуть бути застосовані 24-годинне холтерівське моніторування (при щоденних синкопе), 48-72-годинне холтерівське моніторування (якщо події трапляються не щодня), 7-денне моніторування, реєстратор подій у межах 14-30 днів, імплантований петльовий монітор для реєстрації подій, які трапляються рідше ніж щомісяця. Загальний принцип зводиться до підбору такого метода та тривалості реєстрації, який забезпечить надійну фіксацію подій.

Фахівець Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України О.А. Ковалевська представила кілька цікавих клінічних випадків виявлення субклінічного атеросклерозу у відносно молодих пацієнтів із низьким і помірним серцево-судинним ризиком під час дуплексного сканування артерій голови, шиї, нижніх кінцівок. На підставі досвіду фахівця пропонує виконувати дуплексне сканування сонних артерій усім чоловікам старше 46 років і жінкам старше 51 року з низьким і помірним ризиком за шкалою SCORE, а також чоловікам молодше 45 років і жінкам молодше 50 років за наявності артеріальної

міопатії Дюшена вивчається з 1980-х років, раннє виявлення серцево-судинної патології залишається проблематичним. А причиною летального кінця при більшості форм прогресуючої міопатії стає дилатаційна кардіоміопатія. Електронейроміографія є одним із основних методів оцінки структурно-функціонального стану м'язів і діагностики нейро-м'язових захворювань. Пацієнт зі встановленим діагнозом міопатії Дюшена/Бекера потребує негайної консультації кардіолога та розширеного кардіологічного обстеження (ЕКГ, ЕхоКГ, добове моніторування).

Насамкінець про плід науково-педагогічної роботи провідних кафедр України, де здійснюється післядипломне навчання лікарів із функціональної діагностики. У рамках конференції відбулася презентація національного підручника «Функціональна діагностика» (редактори: О.Й. Жарінов, Ю.А. Іванів, В.О. Куць). Колектив авторів ставив перед собою амбітну мету – створити всеохопне джерело знань, доступне для початківців і цікаве для досвідчених лікарів, яке зберігало б актуальність протягом багатьох років. Сподіваємося, що новий підручник стане корисним і гідним знаряддям у повсякденній підготовці лікарів різних спеціальностей.

Підготував Дмитро Молчанов



Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцівський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Феценко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Наталія Очеретяна**

Свідоцтво КВ № 14866-3837Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37633

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Контактні телефони:

Редакція +38 (044) 521-86-86
Відділ маркетингу +38 (044) 521-86-91 (92, 93)
Відділ передплати та розповсюдження +38 (044) 364-40-28

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Газету віддруковано у типографії «Юнівест-Принт», м. Київ, вул. Дмитрівська, 44-б.

Підписано до друку 07.03.2018 р.

Замовлення № Наклад 15 000 прим.

Юридично підтверджений наклад.

Синдром Когана

Синдром Когана (СК) – рідкісне аутоімунне захворювання з групи системних васкулітів, що характеризується запальним ураженням очей (інтерстиціальний кератит, увеїт, епісклерит) та органа слуху (нейросенсорна туговухість, вестибулярні порушення). Уперше це захворювання описав у 1945 р. американський офтальмолог David Cogan як поєднання неспецифічного (несифілітичного) інтерстиціального кератиту й аудіовестибулярних симптомів, що нагадують хворобу Мен'єра. Згідно з останньою (Chapel Hill Consensus Conference, 2012) міжнародною класифікацією системних васкулітів СК належить до «васкулітів, які вражають судини різних розмірів» (J.C. Jennette et al., 2013).

СК розвивається насамперед у молодих осіб, без будь-яких гендерних особливостей. Середній вік початку захворювання – 29 років; рідко описується в дітей та осіб похилого віку. Популяційних досліджень щодо захворюваності й поширеності СК немає, діагноз встановлюють рідко, навіть у спеціалізованих медичних центрах (E.W. St. Clair, R.M. McCallum, 2015).

Етіологія та патогенез цього захворювання невідомі. Спершу існувала інфекційна гіпотеза його виникнення. Дослідницька група Національного інституту охорони здоров'я США виявила, що хворі з цією патологією мають вищі титри антитіл до Chlamydia trachomatis. L. Ljungstrom і співавт. у 1997 р. описали випадок СК у хворого зі збільшеними в 4 рази сироватковими титрами антитіл IgG до Chlamydia pneumoniae. Результати інших досліджень вказують на аутоімунний механізм розвитку СК (B.F. Haynes et al., 1980; R.S. Vollertsen et al., 1986). Так, було виявлено лімфоцитоз та інфільтрацію в завитку та рогівці, антитіла до антигенів внутрішнього вуха й рогівки, а також продемонстровано ефективність глюкокортикоїдів (ГК) і цитостатиків при СК (A. Gresco et al., 2013). Можливість розвитку аортиту чи васкуліту артерій середнього калібру патоморфологічно наближує цей синдром до артеріїту Такаюсу та вузликівого поліартеріїту. Було виявлено антитіла до «пептиду Когана» в сироватці крові хворих на СК. Після пасивного транспортування антитіл до «пептиду Когана» в мишей антитіла локалізуються в завитку, тоді як інші антитіла не зв'язуються з кохлеарними клітинами (C. Lunardi et al., 2002).

У таблиці 1 представлено головні клінічні прояви СК (R.M. McCallum et al., 2002). В усіх хворих спостерігаються запальні захворювання очей і вестибуло-слухова дисфункція, часто відзначають втрату слуху та вертиго (запаморочення). Частими проявами при ураженнях очей є інтерстиціальний кератит, при ураженні вуха – дзвін у вухах, нудота, блювання, дещо рідше – атаксія. У третини хворих виникає кон'юнктивіт, іридоцикліт, епісклерит, склерит, а також ністагм. У 15% хворих розвивається осцилопсія (ілюзія обертання навколишнього оточення) та системний васкуліт, у 10% – аортит із/без недостатності клапанів аорти. Такі ураження очей, як папіліт, задній увеїт, ретинальний васкуліт, вітрит і екзофтальм, виявляють доволі рідко.

У хворих на СК нерідко спостерігаються такі неспецифічні системні прояви (табл. 2),

як підвищення температури тіла, втома, втрата маси тіла, артрити, артралгії, міалгії. Описано випадки болю в животі, шлунково-кишкових кровотеч, лімфаденопатії, гепато- та спленомегалії. Можуть виникати розлади центральної й периферичної нервової системи, шкірні вузлики, плеврит, висип, рідше – поліхондрит (R.M. McCallum, B.F. Haynes, 1996).

Лабораторні відхилення, що трапляються при СК, наведено в таблиці 3 (R.M. McCallum et al., 2002). Найчастішими проявами є лейкоцитоз і підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), у 50% випадків виявляється нейтрофілія, у 25% хворих можливі відносна лімфопенія та зміни у спинномозковій рідині, в тому числі плеоцитоз, підвищення рівня білка та γ -глобулінів. Також можуть спостерігатися зниження активності комплементу С3, С4 та загального гемолітичного комплементу (СН50), криоглобулінемія, лейкоцитоз >24000 кл/мл.

Рандомізовані клінічні дослідження для порівняння ефективності різних медикаментозних засобів при СК наразі не проводилися. Лікування ґрунтується на серії клінічних випадків або вибудовується шляхом трансферу лікувальної тактики інших аутоімунних хвороб зі схожими механізмами розвитку. Стратегія терапії залежить від тяжкості захворювання. Так, локальні ГК застосовують у разі ураження очей легкого ступеня тяжкості, системні імуносупресанти призначають при порушеннях слуху, тяжких захворюваннях очей або за наявності системних проявів. У разі неефективного лікування з незворотною й тяжкою втратою слуху наступним кроком є кохлеарні імплантати (O.E. Tayer-Shifman et al., 2014).

Описано серію випадків застосування імунобіологічних препаратів при цьому васкуліті. Зокрема, продемонстровано ефективність інфліксимабу в 9 із 10 випадків резистентно го СК (O.E. Tayer-Shifman et al., 2014). В актуальних клінічних рекомендаціях із лікування СК (O.E. Tayer-Shifman et al., 2014) пропонується застосовувати інфліксимаб за відсутності відповіді на ГК протягом 2-3 тиж лікування, за неможливості зменшити дозу ГК <10 мг/добу та в разі наявності протипоказань до їх застосування (цукровий діабет, некерована артеріальна гіпертензія) й тяжких побічних ефектів. Автори вважають, що розглядати застосування інфліксимабу як терапію першої лінії слід у хворих із тяжкими ураженнями очей, загрозою втрати зору (рубцювання й підвищення внутрішньоочного тиску), швидкою втратою слуху (на рівні 50 Гц), при одночасному залученні обох очей, за наявності

васкуліту великих судин, залучення серця, нирок і нервової системи, при загальному стані, що унеможливує використання високих доз ГК (тяжка серцева недостатність, неконтрольований діабет або артеріальна гіпертензія). Ефективність етанерцепту вивчали у проспективному дослідженні 23 хворих із двобічними імуніопосередкованими кохлеовестибулярними розладами чи симптомами хвороби Мен'єра, троє з них були із СК (E.L. Matteson et al., 2005). У 2 із 3 хворих на СК було встановлено поліпшення аудіограми, але етанерцепт не запобігав втраті слуху. Також описано 1 випадок ефективного застосування ритуксимабу для лікування СК (J.G. Orsoni et al., 2010).

Розглянемо клінічний випадок розвитку СК у жінки молодого віку та його успішного лікування з використанням інфліксимабу.

Хвора Д., 25 років, звернулася до ревматологів у січні 2016 р. зі скаргами на зниження слуху на обидва вуха (більше зліва), шум у вухах, запаморочення, порушення координації рухів, нудоту, блювання, почервоніння та біль у лівому оці. З анамнезу відомо, що в лютому 2015 р. хвора вперше відзначила епізод загальної слабкості, головного болю, підвищення температури тіла, шум у лівому вусі тривалістю 1 тиждень. По медичну допомогу не зверталася, самостійно розпочала прийом парацетамолу та ремантадину. У квітні 2015 р. швидко розвинулися запаморочення, загальна слабкість, нудота, блювання, порушення координації рухів, шум у вусі зліва. Загальний аналіз крові, включаючи ШОЕ, та рівень С-реактивного білка залишалися в межах норми. Комп'ютерна томографія головного мозку, реоенцефалографія, ультразвукове дослідження судин голови та шиї патології не виявили. Аудіометрія: зниження слуху на високих частотах у лівому вусі. Хвора була консультована отоларингологом, який встановив діагноз «Гострий лівобічний лабіринтит вірусної етіології» та призначив дексаметазон у дозі 16 мг внутрішньовенно, фуросемід і ондансетрон перорально. За даними повторної аудіограми зниження слуху повністю регресувало, проте шум у вусі залишався. У вересні 2015 р. шум у лівому вусі посилювався, отоларинголог запідозрив хворобу Мен'єра, але, зважаючи на відсутність змін за даними аудіограми, було рекомендовано спостереження в динаміці. Через 4 міс хвора відзначила різке почервоніння лівого ока, відчуття стороннього тіла в ньому, сльозотечу. Самостійно використовувала краплі з антибіотиком (АБ) і ГК. Клінічні прояви запалення лівого ока зникли, але шум у лівому вусі посилювався. Через



О.Б. Яременко

2 тиж у хворої виник другий епізод запалення того самого ока; застосовувала диклофенак локально. Наступного дня відбувся рецидив гострого лівобічного лабіринтититу. За даними аудіометрії виявлено зниження слуху на високих і низьких частотах у лівому вусі.

Отоларинголог призначив дексаметазон у дозі 16 мг внутрішньом'язово. Через 2 тиж, після зниження дози дексаметазону до 4 мг, у хворої розвинувся третій епізод запалення лівого ока. Офтальмолог встановив діагноз «Лівобічний виразковий інтерстиціальний кератит, можливо, герпесвірусної етіології», призначено локально ганцикловір та інтерферон. Через кілька днів стан хворої погіршився, з'явився виражений шум в обох вухах із втратою слуху, блюванням та явищами вертиго. У січні 2016 р. хвору було госпіталізовано в Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України. Послідовність розвитку симптоматики та зміст лікування до госпіталізації в спеціалізовану установу наведено на рисунках 1 та 2.

Під час госпіталізації були отримані такі результати обстеження. Клінічний аналіз крові: гемоглобін – 126 г/л; еритроцити – $4,61 \times 10^{12}$; гематокрит – 39,1%; лейкоцити – $17,06 \times 10^9$; нейтрофіли – 80,8%; лімфоцити – 14,2%; моноцити – 4,4%; еозинофіли – 0,4%; базофіли – 0,2%; тромбоцити – 307×10^9 ; ШОЕ – 22 мм/год. Як видно з наведених даних, реєструвалися лейкоцитоз із нейтрофіліозом та підвищення ШОЕ.

Біохімічний аналіз крові та загальний аналіз сечі – без відхилень. Антистрептолізин-О – 110; С-реактивний білок – 1,18 мг/л; ревматоїдний фактор <10 МО/мл.

Не було виявлено підвищення рівня антитіл до вірусу гепатиту С (HCV), Treponema pallidum, Chlamydia trachomatis, Borrelia burgdorferi, вірусу простого герпесу (ВПГ) 1-2 типу, вірусу Varicella Zoster (3 тип герпесу, VZV); із використанням методу полімеразної ланцюгової реакції не знайдено в крові ДНК ВПГ 1 та 2 типу, Varicella Zoster, герпесу 6 типу.

За результатами імунологічних досліджень не виявлено підвищення рівня антитіл до мієлопероксидази, протеїнази-3, базальної мембрани гломерулярного апарату, антигуклеарних антитіл, антитіл до одно- та дволанцюгової ДНК, антифосфоліпідних, антикардіоліпінних, антифосфатидилсерінових та антифосфатидилетаноламінових антитіл.

Таблиця 1. Головні клінічні прояви СК

Прояви	% випадків	Прояви	% випадків
Ураження очей		Ураження вуха	
Запальні хвороби очей	100	Вестибуло-слухова дисфункція	100
Інтерстиціальний кератит	70	Втрата слуху	95
Кон'юнктивіт	35	Вертиго	90
Іридоцикліт	30	Дзвін у вухах	75
Епісклерит/склерит	30	Нудота та блювання	65
Папіліт	5	Атаксія	45
Задній увеїт	5	Ністагм	30
Ретинальний васкуліт	5	Осцилопсія	15
Вітрит	5	Системний васкуліт	15
Екзофтальм	<5	Аортит із/без недостатності клапанів аорти	10

Таблиця 2. Системні прояви СК

Прояви	% випадків
Лихоманка	25
Втома	20
Артралгії/міалгії	15
Артрити	15
Втрата маси тіла	15
Біль у животі	10
Шлунково-кишкова кровотеча	10
Лімфаденопатія	10
Гепатомегалія	10
Спленомегалія	10
Розлади центральної нервової системи	5
Шкірні вузлики	5
Плеврит	5
Висип	5
Розлади периферичної нервової системи	5
Поліхондрит	<5

Таблиця 3. Лабораторні відхилення, що трапляються при СК

Прояви	% випадків
Лейкоцитоз	75
Нейтрофілія	50
Відносна лімфопенія	25
Лейкоцитоз >24000 кл/мл	10
ШОЕ >20 мм/год	75
Зміни у спинномозковій рідині	25
Криоглобуліни	17-23
Зниження комплементу С3	21
Зниження комплементу С4	17
Зниження загального гемолітичного комплементу	17

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштово відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки з зручним для вас способом: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28 (29); поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – 35272
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 330 грн
- на 6 місяців – 660 грн
- на 12 місяців – 1320 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»
Передплатний індекс – 89326
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – 37634
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 350 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – 37635
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – 37638
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – 37632
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – 37639
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – 49561
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – 37633
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – 86683
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс – 49291
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380 (44) 364-40-28 (29);
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:
Видавничий дім
«Здоров'я України»,
03035, м. Київ,
вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати:
тел.: + 380 (44) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com
www.health-ua.com

www.health-ua.com

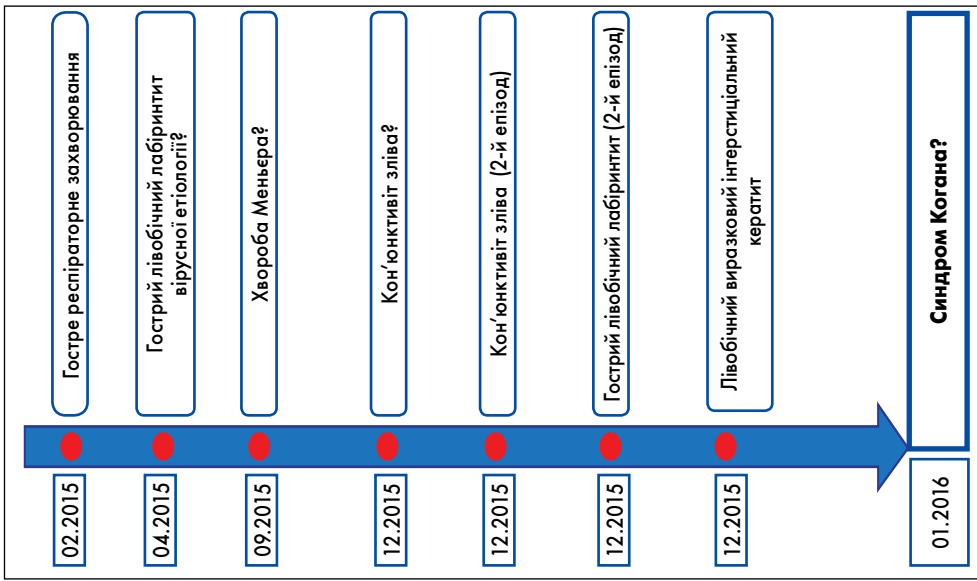


Рис. 1. Динаміка основних симптомів хворої Д. до встановлення діагнозу

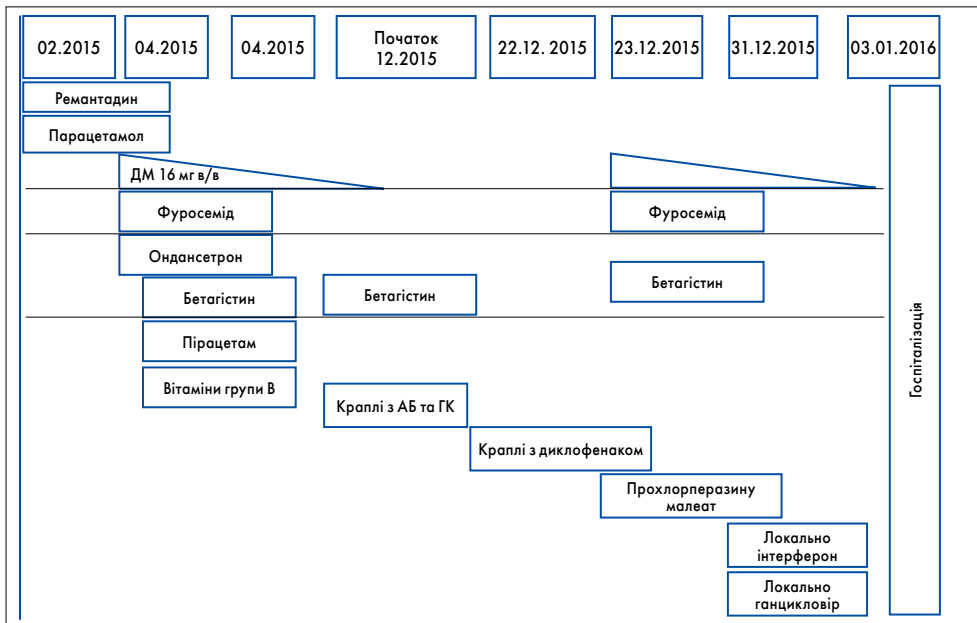


Рис. 2. Медикаментозне лікування хворої Д. до встановлення діагнозу

Примітка. ДМ – дексаметазон зі зниженням дози: 12, 8, 6, 4 мг до повної відміни.

Магнітно-резонансна томографія: вогнищеві й об'ємні зміни в мостомозочкових кутах, структурах задньої черепної ямки та структурах внутрішнього вуха не визначаються. За даними вестибулометрії – двобічна арефлексія лабіринтів, стадія декомпенсації. Спіральна комп'ютерна томографія органів грудної клітки з внутрішньовенним контрастуванням: не виявлено патологічних змін з боку легень та органів середостіння.

З огляду на гострий розвиток у хворої молодого віку асиметричного зниження слуху на обидва вуха з мен'єроподібним синдромом, однобічного інтерстиціального кератиту, наявності лейкоцитозу та підвищення ШОЕ, виключення вірусної, сифілітичної й іншої специфічної інфекції, системних захворювань сполучної тканини, антифосфоліпідного синдрому, АНЦА-асоційованих васкулітів, онкопатології, наявності тимчасового ефекту від коротких курсів лікування дексаметазоном, було висловлено підозру на СК і спрямовано хвору до ревматологів, які підтвердили діагноз: «СК, гострий перебіг, з ураженням внутрішнього вуха (зниження слуху, мен'єроподібний синдром) та очей (лівобічний виразковий інтерстиціальний кератит)».

Призначено лікування: метилпреднізолон у дозі 125 мг внутрішньовенно крапельно 3 дні поспіль, тоді метилпреднізолон у дозі 64 мг/добу перорально, який пізніше було замінено на преднізолон (60 мг/добу), з поступовим зниженням дози після покращення результатів аудіометрії до підтримувальної (мінімально 5 мг/добу). Зважаючи на тимчасовий ефект від попередніх коротких курсів ГК, швидке прогресування захворювання з ураженням органа зору та загрозою втратити слух на обидва вуха, одночасно було призначено метотрексат у початковій дозі 10 мг/тиж та інфліксимаб (внутрішньовенна інфузія в дозі 5 мг/кг, тоді на 2-й, 6-й тиждень після першої інфузії, далі – кожні 8 тиж). Тести на вірусні гепатити В та С і на вагітність були негативними. Протягом лікування хвора відзначала постійну нудоту та зниження маси тіла на 2 кг. Після третьої інфузії інфліксимабу з'явилися незначні кров'янисті виділення зі статевих шляхів. Ультразвукове дослідження органів малого тазу встановило факт вагітності терміном 10 тиж. Терміново було проведено корекцію терапії. Відповідно до рекомендацій

Європейської протиревматичної ліги (EULAR) для прийняття рішень щодо застосування протиревматичних препаратів перед вагітністю, під час вагітності та лактації (S. C. Gotestam et al., 2016) було відмінено метотрексат; прийом ГК (преднізолон у дозі 45 мг/добу з поступовим зменшенням дози до 5 мг від III триместра вагітності) та інфліксимабу продовжено. Ультразвуковий скринінг плода впродовж усіх трьох триместрів – без патологічних змін. Хвора Д. народила здорову доношену дитину (рис. 3), годувала грудним молоком. Повторних загострень захворювання не було. Поступово покращилася координація, повністю зник шум у правому вусі та знизився рівень шуму в лівому, а також покращився слух на праве вухо. Наразі хвора отримує монотерапію інфліксимабом у підтримувальному режимі, скарг не має, активно працює, відхилення у стані здоров'я та розвитку дитини відсутні.



Рис. 3. Щасливе завершення вагітності

Наведений клінічний випадок демонструє труднощі, що виникають під час діагностики СК (діагноз встановлено через 11 міс від початку розвитку симптомів), які, зокрема, зумовлені незначними й пізніми лабораторними відхиленнями (лейкоцитоз і помірне підвищення ШОЕ на 10-му місяці хвороби), відсутністю системних проявів і специфічних діагностичних лабораторно-інструментальних маркерів захворювання. Водночас завдяки активному лікуванню хворої із застосуванням інфліксимабу вдалося запобігти розвиткові незворотних порушень функцій органів. Цей випадок також ілюструє безпечність для матері, плоду та новонародженої дитини застосування в разі необхідності ГК та інфліксимабу під час вагітності й грудного вигодовування.

Список літератури знаходиться в редакції.



Дуплексное сканирование артерий как метод выявления субклинического атеросклероза: кому и когда рекомендовать?



О.А. Ковалевская

Несмотря на достижения современной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, атеросклероз и его осложнения на протяжении десятилетий лидируют среди причин смертности и стойкой инвалидизации у лиц трудоспособного возраста в большинстве стран мира. Чрезвычайно актуальна эта проблема и для Украины.

Атеросклероз – системное прогрессирующее заболевание, которое развивается медленно и до определенного момента бессимптомно. Начало заболевания может опережать появление клинической симптоматики на годы и даже десятилетия. За это время процесс проходит стадии от жировой полоски до стенозирующей и/или осложненной атеросклеротической бляшки. Для многих пациентов первыми проявлениями атеросклероза являются острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения или внезапная смерть. У пациентов с сахарным диабетом (СД) сочетание атеросклеротического поражения артерий и диабетической ангиопатии зачастую приводит к преимущественному поражению артерий ног, и такие больные обращаются за медицинской помощью уже на стадии критической ишемии нижних конечностей.

Одной из важнейших задач первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является выявление лиц с бессимптомным течением атеросклероза и высоким СС-риском, нуждающихся в модификации образа жизни и по мере необходимости в медикаментозной терапии.

В настоящее время предложены различные системы для стратификации СС-риска (Фрамингемская шкала риска, шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и др.). Тем не менее данный подход эффективен далеко не всегда, и большинство первичных СС-событий развиваются у лиц с низким расчетным риском.

Важную дополнительную информацию о степени СС-риска можно получить с помощью прямой визуализации субклинических атеросклеротических изменений в сосудах. Активное и повсеместное внедрение в клиническую практику метода дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий позволяет определять субклинические атеросклеротические изменения, широко распространенные даже у лиц с низким и средним риском по шкале SCORE. Признаками субклинического атеросклероза при ультразвуковом исследовании (УЗИ) сонных артерий являются увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и наличие неокклюзирующей атеросклеротической бляшки.

Дуплексное сканирование сосудов, как и все другие ультразвуковые методы, является операторозависимым методом: чем опытнее и квалифицированнее специалист, тем более точный результат можно получить. Кроме того, для качественной достоверной визуализации артерий (и брахиоцефальных, и артерий конечностей) большое значение имеет класс ультразвукового сканера, на котором проводится исследование.

В диагностике атеросклеротических изменений артерий очень важно четко представлять места их типичной локализации. В первую очередь это места деления артерий крупного и среднего калибра и отхождения ветвей. Если говорить о периферических артериях, это бифуркация общей сонной артерии (место деления на внутреннюю сонную и наружную сонную артерии), устье подключичной и позвоночной артерий, бифуркация общей бедренной артерии (место деления на поверхностную и глубокую бедренные артерии) и подколенная артерия. Согласно данным различных авторов у 55–58% женщин и 64–67% мужчин с низким и средним СС-риском по шкале SCORE по результатам дуплексного сканирования сонных артерий выявляются признаки субклинического поражения артериальной стенки; в 38% случаях лица с низким и средним риском по шкале SCORE после дополнительной оценки СС-риска с учетом признаков субклинического поражения артериальной стенки переходят в группу высокого риска. В многочисленных эпидемиологических исследованиях (CLAS, MIDAS, ACAPS, PLAC-2, KJHD) показана прямая связь между атеросклерозом сонных и коронарных артерий.

Очевидно, что сопоставление данных дуплексного сканирования артерий с результатами оценки суммарного риска с помощью традиционных шкал помогает получить более полное представление о степени СС-риска у пациента.

Утолщение КИМ может встречаться не только при атеросклерозе, но и при других состояниях, сопровождающихся гиперплазией гладкомышечных клеток. Случайно выявленное умеренное увеличение толщины КИМ у пациентов молодого возраста, особенно при нехарактерной для атеросклеротических бляшек локализации, – не повод делать заключение о наличии начальных атеросклеротических изменений артерий. Однако описание находок в протоколе исследования, привлечение к ним внимания клинициста, а также назначение исследования липидного профиля и оценка результатов дуплексного сканирования артерий в динамике будут абсолютно обоснованными.

Отражена ли роль субклинического атеросклероза сосудов в современных рекомендациях?

Известно, что у бессимптомных пациентов с маркерами субклинического атеросклеротического поражения артерий, выявленными при ультрасонографии, общий СС-риск будет выше, чем по результатам оценки по шкале SCORE. На этом, в частности, акцентируется внимание в рекомендациях Ассоциации кардиологов Украины по диагностике, лечению и профилактике дислипидемий (2011), где в разделе «Уровни риска» указывается, что риск может быть повышенным у асимптомных пациентов с доклиническими признаками атеросклероза, например, с наличием атеросклеротических бляшек или утолщением КИМ сонных артерий по данным УЗИ. В 2017 году разработан проект обновленных украинских рекомендаций по ведению пациентов с дислипидемиями. Однако в них отсутствует пункт о повышенном СС-риске у асимптомных пациентов с доклиническими признаками атеросклероза, что вызывает множество вопросов. Только в разделе 2.2 в таблице 4 упоминается, что очень высокий риск констатируется у пациентов, которые имеют задокументированные с помощью методов визуализации ССЗ (например, определяется значимая атеросклеротическая бляшка по данным УЗИ сосудов).

В Унифицированном клиническом протоколе первичной, вторичной и третичной медицинской помощи «Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний» (приказ МЗ Украины от 13.06.2016 № 564) указывается, что на уровне первичного звена здравоохранения следует рассматривать вопрос о целесообразности направления асимптомных пациентов с умеренным уровнем риска в учреждения вторичной медицинской помощи для проведения дополнительных исследований с использованием методов визуализации (сканирование сонной артерии для определения толщины КИМ и/или выявления атеросклеротических бляшек) для уточнения риска развития ССЗ. К желательным действиям врача относится также проведение верификации поражения органов-мишеней у пациентов с СД и артериальной гипертензией (АГ). Поскольку сосуды относятся к органам-мишеням, вышеуказанных пациентов желательно направлять на УЗИ сосудов.

Рассмотрим, есть ли такие рекомендации в отечественных протоколах по ведению пациентов с АГ и СД.

В Унифицированном клиническом протоколе первичной, вторичной и третичной медицинской помощи «Артериальная гипертензия» (приказ МЗ Украины от 24.05.2012 № 384) УЗИ сосудов шеи входит в список желательных исследований у пациентов с АГ.

В Унифицированном клиническом протоколе по оказанию медицинской помощи при СД 2 типа (приказ МЗ Украины от 21.12.2012 № 1118) указывается, что это заболевание ассоциируется с повышенным риском развития ССЗ и цереброваскулярных нарушений, в связи с чем следует уделять особое внимание профилактике СС-патологии у больных СД. В перечень обязательных исследований входят измерение уровня артериального давления, липидов, анализ мочи для определения микроальбуминурии, электрокардиография, однако не указывается на целесообразность направления пациентов на УЗИ сосудов.

К сожалению, в публикациях ведущих украинских специалистов в области диабетологии также не акцентируется внимание на важности раннего выявления атеросклеротического поражения сосудов.

Таким образом, не во всех руководствах по ведению пациентов с заболеваниями, сопряженными с высоким СС-риском, уделяется должное внимание роли УЗИ сосудов в своевременном выявлении атеросклероза магистральных артерий.

Между тем сочетание диабетической ангиопатии с атеросклеротическим поражением сосудов приводит к катастрофическим нарушениям кровоснабжения. В результате специалисты, выполняющие УЗИ таким пациентам, например больным СД с многолетней историей этого заболевания, часто констатируют уже критическую ишемию нижних конечностей, обусловленную атеросклеротическим поражением. При этом за многие годы никто из наблюдавших специалистов не порекомендовал им выполнить дуплексное сканирование магистральных артерий. Об этом всегда говорят мне пациенты на приеме: «Доктор, если бы я знал! Мне никто никогда не назначал такие исследования».

Это всегда тяжелые моменты: обследовать пациента 45 лет, который пришел на исследование в связи с критической ишемией единственной ноги (вторая уже ампутирована); находить атеросклеротические бляшки в сонных и бедренных артериях у больного 39 лет, перенесшего уже второй инфаркт миокарда; описывать в заключении критический стеноз правой и левой внутренней сонной артерии у пациента, который считал себя абсолютно здоровым, пока в 55 лет не перенес тяжелейший инсульт; видеть, как плачет женщина 60 лет с трофическими язвами на ногах, у которой «закрыты» все артерии – от подвздошных до берцовых.

Таким образом, отсутствие настороженности у эндокринологов и терапевтов уменьшает возможности первичной СС-профилактики у пациентов с СД и другими заболеваниями, увеличивающими СС-риск. Выявление атеросклеротического поражения этих сосудов могло бы стать дополнительным стимулом для врача и пациента к назначению и приему статинов в адекватных дозах, способствующих замедлению прогрессирования атеросклероза.

Статины с целью первичной профилактики показаны пациентам высокого и очень высокого СС-риска, однако в реальной практике их назначают чрезвычайно редко и, как правило, в неадекватно низких дозах. Наличие у врачей достоверных данных, свидетельствующих о том, что для предотвращения СС-осложнений осталось не так много времени и следует срочно принимать адекватные меры, могло бы изменить отношение к статинотерапии, а со временем – и ситуацию с первичной профилактикой в целом.

В связи с вышеизложенным возникает ряд вопросов, которые стоило бы обсудить и согласовать врачам различных специальностей.

- Субклинические атеросклеротические изменения сонных артерий достоверно связаны с повышением риска СС-событий у пациентов без верифицированного ССЗ и могут служить дополнительным фактором при принятии решения о мерах первичной профилактики у каждого пациента индивидуально.
- Лабораторная диагностика дислипидемий – информативный и доступный метод. Но атеросклероз – очень коварное заболевание, поэтому далеко не у всех пациентов степень нарушений липидного спектра крови коррелирует с выраженностью атеросклеротических изменений артерий.
- Следует акцентировать внимание практикующих врачей на том, что информация о наличии субклинического атеросклероза свидетельствует о более высокой степени СС-риска по сравнению с его оценкой по шкале SCORE. Необходимо донести до специалистов первичного звена здравоохранения важность выявления и лечения субклинического атеросклероза у пациентов с дислипидемиями. Очевидно, это стоит учесть в процессе работы над новыми национальными рекомендациями по диагностике и лечению дислипидемий.
- Целесообразно было бы рассматривать включение в локальные протоколы использование методов визуализации периферических артерий у пациентов с умеренным СС-риском, с целью уточнения степени риска и своевременного начала первичной профилактики.
- Среди лиц с низким и средним СС-риском по шкале SCORE проведение дуплексного сканирования сонных артерий можно рассматривать: у мужчин в возрасте старше 46 лет и женщин старше 51 года; у мужчин в возрасте младше 45 лет и женщин младше 50 лет – при наличии АГ и/или уровне общего холестерина >5,0 ммоль/л.
- У пациентов с СД 1 и 2 типов старше 35 лет целесообразно проведение дуплексного сканирования сонных артерий и артерий нижних конечностей; в более молодом возрасте – в случае наличия клинических признаков ишемии в соответствующем артериальном бассейне (верхние или нижние конечности, головной мозг), при АГ и/или уровне общего холестерина >5,0 ммоль/л.
- В распоряжении врачей – целый спектр методов прямой визуализации атеросклеротических изменений периферических артерий, и самый простой и доступный из них – УЗИ сосудов.
- Результаты мероприятий по снижению СС-риска на уровне популяции зависят от того, насколько четко врачи первичного звена здравоохранения (терапевты, семейные врачи, кардиологи, невропатологи, эндокринологи) будут нацелены на раннее выявление факторов риска и проведение мероприятий, направленных на их коррекцию.

Ведение пациентов с субклиническим атеросклерозом: взгляд кардиолога

Свою точку зрения в отношении субклинического атеросклероза и визуализирующих методик для его диагностики, а также первичной профилактики у тех категорий пациентов, чей сердечно-сосудистый (СС) риск часто остается недооцененным в клинической практике, мы попросили высказать руководителя отделом дислипидемий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Елену Ивановну Митченко.



Е.И. Митченко

? Начатую дискуссию логично было бы продолжить обозначением позиции международных экспертов по отношению к проблеме своевременной диагностики субклинического атеросклероза. Что говорят об этом современные рекомендации?

— Субклинический атеросклероз сегодня действительно рассматривается как один из важных факторов СС-риска, и это подтверждают исследования последних лет. Например, в одном из недавних исследований результаты многовариантного регрессионного анализа показали, что обнаружение бляшек при ультразвуковом исследовании (УЗИ) сонных артерий у пациентов с подозрением на стабильную ишемическую болезнь сердца (ИБС) является таким же значимым предиктором неблагоприятных исходов (смерти, инфаркта миокарда — ИМ, потребности в коронарной реваскуляризации), как и оценка претестовой вероятности ИБС и результаты стресс-эхокардиографии (R. Senior et al., 2017).

Таким образом, результаты ультрасонографии сонных артерий существенно повышают точность прогнозирования СС-исходов в ситуациях, когда есть основания подозревать повышенный риск у впервые обратившихся пациентов.

В настоящее время европейские эксперты признают, что шкала SCORE не позволяет в должной мере оценить риск развития заболевания в конкретных ситуациях, хотя, безусловно, полезна при оценке риска в популяции (S. Halvorsen, F. Andreotti, J.M. ten Berg et al., 2014).

Рассмотрим, что говорят современные рекомендации о роли визуализирующих методов диагностики субклинического атеросклероза.

В европейском руководстве по кардиоваскулярной профилактике (2016) применение визуализирующих методов диагностики субклинического атеросклероза рекомендовано пациентам с пороговыми значениями расчетного СС-риска. Указывается, что выявление бляшек путем сканирования каротидных артерий может привести к переоценке СС-риска (класс рекомендации IIb, уровень доказательств В). Более того, наличие бляшек в сонных артериях внесено в критерии очень высокого риска. Что касается толщины комплекса интима-медиа (КИМ), то данный показатель не рекомендуется использовать как маркер СС-риска.

• В европейских рекомендациях по ведению пациентов с артериальной гипертензией — АГ (2013) в разделе, посвященном диагностике асимптомных поражений органов-мишеней, уделено внимание роли субклинического атеросклероза и указывается, что обнаружение утолщения КИМ и/или атеросклеротических бляшек при проведении ультрасонографического исследования каротидных артерий может быть важной находкой у пациентов умеренного СС-риска и является предиктором развития инсульта и ИМ наряду с традиционными факторами риска.

• В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике, лечению и профилактике дислипидемий (2016) акцентируется внимание на том, что при наличии признаков

субклинического атеросклероза СС-риск будет выше, чем при оценке по шкале SCORE.

• В американском междисциплинарном руководстве по ведению пациентов с заболеваниями экстракраниальных и вертебральных артерий (T. G. Brott, J. L. Halperin, S. Abbara et al., 2011) рекомендовано выполнение УЗИ сонных артерий у пациентов без клинических проявлений атеросклероза, но с наличием двух и более факторов риска — АГ, гиперлипидемии, курения, семейного анамнеза раннего развития СС-заболеваний — ССЗ (класс рекомендации IIb, уровень доказательств С).

• В 2014 году рабочая группа по профилактике заболеваний США (USPSTF) выпустила рекомендации по скринингу асимптомного атеросклероза, в которых рекомендует скрининг у всех взрослых пациентов с помощью УЗИ сосудов.

Таким образом, мы располагаем достаточными основаниями, чтобы рекомендовать пациентам умеренного и тем более высокого СС-риска проведение ультрасонографического исследования сонных артерий. Наша задача в повседневной практике — использовать по возможности индивидуализированный подход к ведению каждого пациента и фиксировать каждый фактор СС-риска.

? Существует ли сегодня единое мнение среди экспертов в отношении тактики ведения пациентов с установленными асимптомными стенозами сонных артерий?

— Этот вопрос до сих пор вызывает дискуссии. Единственным критерием для выполнения операции в большинстве исследований служила величина стеноза, без учета морфологии бляшек и их дестабилизации, вызывающей тромбоз in situ или эмболизацию мозговых сосудов. В 1995 году были опубликованы результаты исследования ACAS (Asymptomatic Carotid Artery Stenosis Study), которые показали незначительное преимущество эндартерэктомии перед консервативной тактикой, и в последующие годы в США наблюдалось резкое увеличение количества этих вмешательств. Однако дальнейший анализ исходов показал, что более 94% эндартерэктомий с целью профилактики инсульта у асимптомных лиц были выполнены необоснованно (R. D. Malgog et al., 2012). По данным исследования ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial), у пациентов, которые получали только оптимальную медикаментозную терапию, риск развития инсульта в течение 5 лет составил 12%, а за 10 лет снизился до 7%. Впоследствии была подтверждена важная роль оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с асимптомным атеросклерозом сонных артерий в снижении риска развития инсультов. В частности, это продемонстрировали результаты систематического обзора исследований с участием более 3 тыс. таких пациентов (A. L. Abbott et al., 2009). В проспективном когортном исследовании у лиц с асимптомным атеросклерозом сонных артерий риск развития инсульта в течение года составил всего 0,34% на фоне приема антиагрегантов, статинов и адекватного контроля уровня артериального давления (L. Marquardt et al., 2010).

Независимо от того, проводилась реваскуляризация сонных артерий или нет, оптимальная стратегия первичной или вторичной профилактики СС-осложнений включает контроль всех выявленных факторов риска путем коррекции образа жизни и медикаментозной терапии.

Согласно рекомендациям ЕОК по профилактике ССЗ (2016) пациенты очень высокого риска (к которым относятся и лица с диагностированным субклиническим атеросклерозом сонных артерий) извлекают наибольшую пользу от медикаментозной терапии, которая включает назначение статинов и антиагрегантов.

Статины являются современным стандартом гиполипидемической терапии и при применении в адекватных дозах способны замедлять и даже вызывать обратное развитие атеросклеротического процесса. Доказанной считается роль статинов в профилактике инсультов, и эксперты ЕОК с целью профилактики инсульта рекомендуют начинать лечение статинами у всех пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием.

Установлено, что терапия статинами вызывает регресс утолщения внутренней оболочки сонных артерий и ассоциируется с лучшим прогнозом. Так, в исследовании SPARCL потребность в реваскуляризации, в том числе сонных артерий, снизилась на 45% у пациентов с инсультами или транзиторной ишемической атакой в анамнезе, которые принимали аторвастатин в дозе 80 мг/сут.

Положительное влияние статинов на течение атеросклероза и риск СС-осложнений у пациентов с асимптомными бляшками в сонных артериях было показано в исследованиях ACAPS (Asymptomatic Carotid Artery Progression Study), CAIUS (The Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study) и других.

? Один из вопросов, который поднят в сегодняшней публикации, — это отсутствие в проекте будущих украинских рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дислипидемий пункта о повышенном СС-риске у асимптомных пациентов с доклиническими признаками атеросклероза. Как Вы относитесь к данной постановке вопроса?

— Во-первых, хотела бы поблагодарить коллег, которые не только ознакомились с проектом новых украинских рекомендаций по ведению пациентов с дислипидемиями, но и прислали свои предложения. Именно для этого и организовываются обсуждения проектов рекомендаций и протоколов, и чем больше «смежных» специалистов примут в этом участие, тем совершеннее будут окончательные варианты руководств.

Что касается использования дополнительных методов для уточнения степени СС-риска у пациентов с дислипидемиями и, в частности, УЗИ сосудов, то моя позиция совпадает с позицией Оксаны Анатольевны. В предыдущей версии рекомендаций Ассоциации кардиологов Украины по диагностике, лечению и профилактике дислипидемий в разделе «Уровни риска» было указано, что очень высокий риск имеют пациенты с задокументированными ССЗ по данным инвазивного и неинвазивного

обследования, и одним из критериев является наличие атеросклеротических бляшек обнаруженных при проведении по данным УЗИ общих сонных артерий. Конечно же, этот критерий необходимо внести и в обновленную версию рекомендаций.

Хочу отметить, что кардиологи всегда активно поддерживают раннее выявление поражений органов-мишеней и раннюю профилактику СС-осложнений у пациентов с заболеваниями и состояниями, увеличивающими риск. Такая позиция обозначена во всех консенсусных документах. Например, в Национальный консенсус по ведению пациентов в климактерии МЗ Украины (2016) в алгоритм обследования пациентов у кардиолога, который рекомендуется перед назначением гормонозаместительной терапии, в перечень обследований лиц, не имеющих симптомов стенокардии, включено УЗИ сонных артерий.

? Расскажите, пожалуйста, немного подробнее о некоторых аспектах новых украинских рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дислипидемий. Какие изменения будут внесены в них?

— Работа над проектом рекомендаций и его обсуждение завершаются, и эксперты рабочей группы Ассоциации кардиологов Украины планируют опубликовать обновленную версию до сентября текущего года. В предыдущей публикации я уже обращала внимание на некоторые принципиальные отличия обновленного украинского руководства по лечению дислипидемий от европейских и сегодня хочу подробнее остановиться на этих моментах. В европейских рекомендациях 2016 года в таблице «Целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП)» указывается, что для пациентов очень высокого СС-риска целевой уровень этого показателя составляет <1,8 ммоль/л и/или 50% снижение, если исходный уровень находится в пределах 1,8–3,5 ммоль/л. Для пациентов высокого СС-риска рекомендовано снижение ХС ЛПНП <2,6 ммоль/л или 50% снижение, если исходный уровень составляет 2,6–5,1 ммоль/л.

В новом украинском руководстве отсутствуют интервалы исходных уровней ХС ЛПНП (табл.). Во-первых, польза от достижения экстремальных значений ХС ЛПНП (≤ 1 ммоль/л) не определена. Во-вторых, эти интервалы могут запутать врачей, ведь возникает вопрос: насколько снижать уровень ХС ЛПНП, если целевых цифр достичь невозможно, а исходный уровень выше интервалов, указанных в рекомендациях?

Кроме того, в обновленных украинских рекомендациях предусмотрен раздел по вторичным дислипидемиям, которым (на мой взгляд, совершенно необоснованно) не уделили внимание в последней версии европейского руководства.

Продолжение на стр. 21.

ЕФЕКТИВНА СТРАТЕГІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДИСЛІПІДЕМІЙ^{1,2}



Скорочена інструкція лікарського засобу ЛІВОСТОП:

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить аторвастатину кальцію тригідрату, що еквівалентно аторвастатину 10 мг або 20 мг, або 40 мг; поверхню, вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що заборюють холестерин. Для дорослих пацієнтів без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з декількома факторами ризику Лівостор показаний для зменшення ризику виникнення інфаркту міокарда; зменшення ризику виникнення інсульту; зменшення ішемічної хвороби серця, такими як ретинопатія, альбумінурія, тютюнопаління або артеріальна гіпертензія, лікарський засіб Лівостор показаний для зменшення ризику виникнення інфаркту міокарда; зменшення ризику виникнення летального та нелетального інсульту; зменшення ризику виникнення рівня загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, аполіпопротеїну В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня холестерину ЛПВЩ у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготною сімейною та несімейною) та змішаною дисліпідемією (типу Іа та Ів за класифікацією Фредріксона). — Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеними рівнями тригліцеридів у сироватці крові (тип ІV за класифікацією Фредріксона). — Для лікування пацієнтів з первинною дисбеталіпопротеїнемією (тип ІІІ за класифікацією Фредріксона), у випадках, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним. — Для зменшення загального холестерину та холестерину ЛПНЩ у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ), або якщо такі методи лікування недоступні. — Як доповнення до дієти для зменшення рівня загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і аполіпопротеїну В у хлопчиків, а також дівчат після початку менструацій віком від 10 до 17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, якщо після відповідної дієтотерапії результати аналізів такі: а) холестерин ЛПНЩ залишається ≥ 190 мг/дл або б) холестерин ЛПНЩ ≥ 160 мг/дл та: • у сімейному анамнезі наявні ранні серцево-судинні захворювання або • два або більше інших факторів розвитку серцево-судинних захворювань присутні у пацієнта дитячого віку. **Протипоказання.** Активне захворювання печінки, яке може включати стійке підвищення рівня печінкових трансаміназ невідомої етіології. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів цього лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Гіперліпідемія (гетерозиготна сімейна та несімейна) і змішана дисліпідемія (тип Іа та Ів за класифікацією Фредріксона). **Рекомендована початкова доза лікарського засобу Лівостор становить 10 або 20 мг 1 раз на добу.** Для пацієнтів, які потребують значного зниження рівня холестерину ЛПНЩ (більш ніж на 45%), терапія може бути розпочата із дозування 40 мг 1 раз на добу. Дозовий діапазон лікарського засобу Лівостор знаходиться у межах від 10 до 80 мг 1 раз на добу. Лікарський засіб можна приймати разовою дозою у будь-які години та незалежно від прийому їжі. Початкова та підтримуючі дози лікарського засобу Лівостор слід підбирати індивідуально залежно від мети лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози лікарського засобу Лівостор слід проаналізувати рівні ліпідів протягом періоду від 2 до 4 тижнів та відповідним чином відкоригувати дозу. Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (віком 10–17 років). Рекомендована початкова доза лікарського засобу Лівостор становить 10 мг/добу; максимальна рекомендована доза — 20 мг/добу (дози лікарського засобу, що перевищують 20 мг, у цій групі пацієнтів не досліджувалися). Дози лікарського засобу слід підбирати індивідуально відповідно до рекомендованої мети лікування. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше. Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Доза лікарського засобу Лівостор для пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 10 до 80 мг на добу. Лівостор слід використовувати в якості доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ), або якщо гіполіпідемічні методи лікування недоступні. Одночасна гіполіпідемічна терапія. Лівостор можна використовувати з секвестрантами жовчичних кислот. Комбінацію інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) та фібратів слід загалом використовувати з обережністю (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Дозування для пацієнтів з порушеннями функції нирок. Захворювання нирок не впливає ні на концентрацію у плазмі крові, ні на зниження рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні лікарського засобу Лівостор; отже, коригування дози лікарського засобу для пацієнтів з порушеннями функції нирок не потрібне. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: головний біль; запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, амнезія; периферичні нейропатії; кошмарні сновидіння; депресія. З боку шлунково-кишкового тракту: запор; панкреатит; блювання; шлунково-кишковий дискомфорт, відрижка, метеоризм; біль у животі. З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: біль у суглобах, біль у спині; міопатія, міозит, рабдоміоліз; м'язово-скелетний біль, підвищена втомлюваність м'язів, біль у шії, набрякання суглобів, тендінопатія (ноді ускладнена розривом сухожилля); артралгія. З боку метаболізму та харчування: гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія; гіперглікемія. З боку печінки та жовчного міхура: печінкова недостатність; гепатит, холестаза. З боку шкіри та сполучної тканини: шкірні висипання, свербіж, алопеція; ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит (у тому числі мультиформна еритема), синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, кропив'янка. З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: біль у горлі та гортані; носова кровотеча; виняткові випадки інтерстиціального захворювання легень (особливо в ході довгострокового лікування). З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. З боку імунної системи: алергічні реакції; анафілаксія. З боку органів зору: затуманення зору; порушення зору. З боку органів слуху та рівноваги: шум у вухах. З боку сечостатевої системи: лейкоцитурія. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія. Загальні порушення: астенія, біль у грудях, периферичні набряки, нездужання, втомлюваність, пірексія, втома. Зміни результатів лабораторних аналізів: відхилення результатів функціональних проб печінки, підвищення активності креатинфосфокінази крові; підвищення рівня трансаміназ у крові, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення активності креатинфосфокінази, позитивний результат аналізу на вміст лейкоцитів у сечі; підвищення активності аланінамінотрансферази, підвищення активності креатинфосфокінази крові. Є окремі повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої некротизуючої міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів (див. розділ «Особливості застосування»). Наявні окремі повідомлення про когнітивні розлади (наприклад, втрата пам'яті, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статинів. **Упаковка.** Таблетки по 10 мг: 10 таблеток у блистері; по 3 або 7 блистерів у паці. Таблетки по 20 мг: 10 таблеток у блистері; по 3 або 7 блистерів у паці. Таблетки по 40 мг: 10 таблеток у блистері; по 3 блистери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки круглої форми з двоопуклою знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А05. **Показання.** Запобігання серцево-судинним розвитку ішемічної хвороби серця, такими як вік, тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, низький рівень ЛПВЩ або наявність ранньої ішемічної хвороби серця у сімейному анамнезі, ризику проведення процедур ревааскуляризації та стенокардії. Для пацієнтів з цукровим діабетом II типу та без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з кількома факторами ризику розвитку показаний для зменшення ризику виникнення інфаркту міокарда; зменшення ризику виникнення інсульту. Для пацієнтів з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Лівостор показаний для зменшення ризику проведення процедур ревааскуляризації; зменшення ризику госпіталізації у зв'язку з застійною серцевою недостатністю; зменшення ризику виникнення стенокардії. Гіперліпідемія. — Як доповнення до дієти, щоб зменшити підвищені рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, аполіпопротеїну В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня холестерину ЛПВЩ у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготною сімейною та несімейною) та змішаною дисліпідемією (типу Іа та Ів за класифікацією Фредріксона). — Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеними рівнями тригліцеридів у сироватці крові (тип ІV за класифікацією Фредріксона). — Для лікування пацієнтів з первинною дисбеталіпопротеїнемією (тип ІІІ за класифікацією Фредріксона), у випадках, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним. — Для зменшення загального холестерину та холестерину ЛПНЩ у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ), або якщо такі методи лікування недоступні. Одночасна гіполіпідемічна терапія. Лівостор можна використовувати з секвестрантами жовчичних кислот. Комбінацію інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) та фібратів слід загалом використовувати з обережністю (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Дозування для пацієнтів з порушеннями функції нирок. Захворювання нирок не впливає ні на концентрацію у плазмі крові, ні на зниження рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні лікарського засобу Лівостор; отже, коригування дози лікарського засобу для пацієнтів з порушеннями функції нирок не потрібне. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: головний біль; запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, амнезія; периферичні нейропатії; кошмарні сновидіння; депресія. З боку шлунково-кишкового тракту: запор; панкреатит; блювання; шлунково-кишковий дискомфорт, відрижка, метеоризм; біль у животі. З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: біль у суглобах, біль у спині; міопатія, міозит, рабдоміоліз; м'язово-скелетний біль, підвищена втомлюваність м'язів, біль у шії, набрякання суглобів, тендінопатія (ноді ускладнена розривом сухожилля); артралгія. З боку метаболізму та харчування: гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія; гіперглікемія. З боку печінки та жовчного міхура: печінкова недостатність; гепатит, холестаза. З боку шкіри та сполучної тканини: шкірні висипання, свербіж, алопеція; ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит (у тому числі мультиформна еритема), синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, кропив'янка. З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: біль у горлі та гортані; носова кровотеча; виняткові випадки інтерстиціального захворювання легень (особливо в ході довгострокового лікування). З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. З боку імунної системи: алергічні реакції; анафілаксія. З боку органів зору: затуманення зору; порушення зору. З боку органів слуху та рівноваги: шум у вухах. З боку сечостатевої системи: лейкоцитурія. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія. Загальні порушення: астенія, біль у грудях, периферичні набряки, нездужання, втомлюваність, пірексія, втома. Зміни результатів лабораторних аналізів: відхилення результатів функціональних проб печінки, підвищення активності креатинфосфокінази крові; підвищення рівня трансаміназ у крові, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення активності креатинфосфокінази, позитивний результат аналізу на вміст лейкоцитів у сечі; підвищення активності аланінамінотрансферази, підвищення активності креатинфосфокінази крові. Є окремі повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої некротизуючої міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів (див. розділ «Особливості застосування»). Наявні окремі повідомлення про когнітивні розлади (наприклад, втрата пам'яті, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статинів. **Упаковка.** Таблетки по 10 мг: 10 таблеток у блистері; по 3 або 7 блистерів у паці. Таблетки по 20 мг: 10 таблеток у блистері; по 3 або 7 блистерів у паці. Таблетки по 40 мг: 10 таблеток у блистері; по 3 блистери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість Без компромісів!

1. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal (2016) 37, 2999–3058.
2. Міщенко О.І., Романов В.Ю. Оптимізація гіполіпідемічної терапії у хворих високого кардіометаболічного ризику. Реєстраційні посвідчення МОЗ України: Лівостор – №ЦА/6452/01/01, №ЦА/6452/01/03 та №ЦА/6452/01/03 від 17.01.2017

Ведение пациентов с субклиническим атеросклерозом: взгляд кардиолога

Продолжение. Начало на стр. 19.

Вторичная гиперхолестеринемия может иметь разные причины, и возможность вторичного ее характера следует учитывать перед началом лечения. К причинам вторичной гиперхолестеринемии относятся: гипотиреозидизм, нефротический синдром, беременность, синдром Кушинга, нервная анорексия, прием иммунодепрессантов и кортикостероидов.

нию статинов, рекомендации в которых различаются в отношении конкретных целевых уровней ХС ЛПНП, а также пороговых значений, при которых обязательно нужно начинать лечение. Но для врача главное – иметь желание вникнуть в эту проблему, а пути ее решения можно найти.

В настоящее время мы можем обращаться к любым международным рекомендациям в области первичной профилактики, а также к украинскому протоколу первичной, вторичной, третичной медицинской помощи

для пациентов с очень высоким риском, в частности для лиц с семейной гиперхолестеринемией или для тех случаев, когда уровни ЛПНП превышают 190 мг/дл.

В рамках дискуссии, развернувшейся по поводу рекомендаций USPSTF по применению статинов, говорилось о том, что мы недостаточно знаем о применении статинов в тех возрастных группах, представители которых почти не изучены исследованиями (например, пожилые и лица моложе 40 лет). Вполне возможно, что оценка у более молодых пациентов пожизненного риска развития ССЗ (вместо 10-летнего) позволила бы выделить тех лиц, у кого ранее назначение статинов могло бы принести большую пользу. Однако на сегодня недостаточно информации о кумулятивных рисках и преимуществах долгосрочной терапии статинами у лиц моложе 40 лет.

С другой стороны, поскольку в первичной профилактике возможные риски лечения имеют существенно больший вес, чем у пациентов с уже имеющимися ССЗ, очень важно максимально задействовать мероприятия по коррекции образа жизни: нормализовать питание, увеличить физическую активность, отказаться от курения.

Таким образом, для решения вопроса о начале статинотерапии крайне важно правильно оценить риск пациента. Как это сделать в реальной практике, когда речь идет о пациентах, у которых, на первый взгляд, СС-риск низкий?

– Клиницисты часто нуждаются в четких критериях для назначения определенных вмешательств, и это достаточно проблематично, поскольку риск формируется на протяжении всего СС-континуума и не существует четкого порога для начала использования профилактических методов. Это верно для всех долгосрочных факторов риска, таких как гиперхолестеринемия или АГ.

Особенно проблематичной бывает оценка риска у молодых лиц с высоким уровнем факторов риска, потому что низкий абсолютный риск может скрывать очень высокий относительный риск, требующий как минимум интенсивной модификации образа жизни, а иногда – рассматривания вопроса о назначении медикаментозной терапии. Обратимся к проекту новых украинских рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дислипидемий, в которых большое внимание уделено принципам оценки СС-риска. В рекомендациях указывается, что с целью

мотивации молодых людей следует оценивать их относительный риск (рис.), проиллюстрировав, что изменение образа жизни может способствовать существенному снижению этого риска.

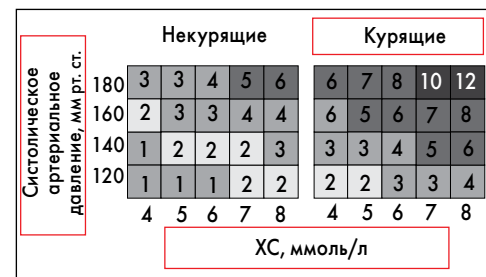


Рис. Определение относительного риска 10-летней СС-смертности

Обратите внимание, что здесь продемонстрирован относительный, а не абсолютный риск. Риск рассчитан по отношению к условной «единице» риска у человека с идеальным профилем риска (нижний левый квадрат). Таким образом, у пациента с факторами риска, которые соответствуют правому нижнему квадрату, относительный риск в 12 раз выше.

Другим подходом к решению этой проблемы у молодых людей является расчет относительного возраста, отвечающего данному уровню риска. То есть «относительный возраст» человека с множественными факторами риска ССЗ – это абсолютный возраст человека с тем же уровнем риска, но с идеальным профилем факторов риска. Таким образом, пациент с высоким уровнем риска в 40 лет может иметь «относительный возраст», отвечающий уровню риска у пациента 60 лет и старше.

Расчет «относительного возраста» – понятный и доступный метод, который иллюстрирует сокращение продолжительности жизни у молодых людей с низким абсолютным, но высоким относительным риском развития ССЗ, если не будут использованы профилактические мероприятия.

Сначала рассчитывается СС-риск по стандартной диаграмме SCORE, а «относительный возраст» пациента определяют по той же диаграмме, что и возраст человека с идеальным профилем факторов риска (не курит, с уровнем общего ХС 4 ммоль/л (155 мг/дл) и систолическим артериальным давлением 120 мм рт. ст.). «Относительный возраст» СС-риска также автоматически рассчитывается в рамках последней редакции HeartScore (<http://www.heartscore.org>).

В любом случае вывод, который можно сделать на основании имеющихся данных и рекомендаций и с которым согласны все эксперты, заключается в том, что в тех ситуациях, в отношении которых отсутствуют достоверные данные клинических исследований, решения следует принимать совместно с пациентом.

Хочу отметить, что большинство вопросов, касающихся первичной, вторичной и третичной профилактики ССЗ атеросклеротической природы, будут обсуждаться с 5 по 8 мая 2018 года на 86-м ежегодном конгрессе Европейского атеросклеротического общества в г. Лиссабоне (Португалия), в котором примут участие и украинские ученые. После окончания конгресса будем рады поделиться с врачами новыми знаниями и результатами дискуссий с ведущими мировыми специалистами в этой области.

Дискуссию по поводу роли гиполипидемической терапии в СС-профилактике у особых категорий пациентов мы планируем продолжить в следующем номере тематического выпуска с привлечением профильных специалистов.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

Таблица. Терапевтические цели для профилактики ССЗ в новых рекомендациях Ассоциации кардиологов Украины по диагностике, лечению и профилактике дислипидемий

ХС ЛПНП как первичная цель терапии	Очень высокий риск: ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) или снижение по крайней мере на 50%, если целевого уровня достичь невозможно
	Высокий риск: <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) или снижение по крайней мере на 50%, если целевого уровня достичь невозможно
	Низкий или умеренный риск: ХС ЛПНП 3,0 ммоль/л (115 мг/дл)

Отмечу, что гиперхолестеринемия у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа – очень распространенное явление, с которым мы постоянно сталкиваемся в своей практике. У этих больных, как правило, первоначально повышается уровень триглицеридов крови и снижается уровень ХС липопротеидов высокой плотности. Через 5-10 лет течения СД у всех больных наблюдается также повышение уровня ХС ЛПНП, причем значительное, и справиться с этим очень трудно. Поэтому очень важно сразу после установления диагноза СД проявлять осторожность в отношении наличия дислипидемий у этих пациентов и своевременно назначать им статины с целью первичной профилактики, на что указывается в Унифицированном клиническом протоколе первичной, вторичной и третичной медицинской помощи «Сахарный диабет 2 типа».

Если мы заговорили о гиполипидемической терапии для первичной СС-профилактики, то хотелось бы подробнее остановиться на тех группах пациентов, которым показано применение статинов с этой целью. Чем может руководствоваться врач при решении вопроса о назначении статинов для первичной профилактики СС-осложнений?

– Конечно, в области применения статинов в первичной профилактике существует много «белых пятен» и, кроме того, в настоящее время одновременно существуют несколько руководств по приме-

«Сердечно-сосудистая профилактика» (Приказ МЗ Украины от 13.06.2016 № 564). Разделы, посвященные статинотерапии, есть также в украинских протоколах по ведению пациентов с АГ, СД и другими заболеваниями, повышающими СС-риск. И, конечно, никто не отменял индивидуального подхода к каждому больному.

В 2016 году опубликованы американские рекомендации по применению статинов в первичной профилактике ССЗ у взрослых (USPSTF, 2016). Думаю, врачам будет интересно ознакомиться с основными сообщениями данного руководства, которые заключаются в следующем:

- Низкие или умеренные дозы статинов показаны взрослым в возрасте 40-75 лет, у которых нет ССЗ в анамнезе, но есть факторы риска ССЗ (≥1) – дислипидемия, СД, АГ или курение, и расчетный риск СС-событий (ИМ или инсульта) в течение ближайших 10 лет составляет ≥10% (рекомендация категории В).
- В ходе обсуждения с пациентами врачам следует выборочно предлагать лечение низкими или умеренными дозами статинов пациентам в возрасте 40-75 лет, у которых нет ССЗ в анамнезе, но есть факторы риска ССЗ (≥1), и расчетный риск СС-событий в течение ближайших 10 лет составляет 7,5-10% (рекомендация категории С).
- Имеющихся на сегодня данных недостаточно, чтобы говорить о преимуществах и рисках, связанных с началом лечения статинами у лиц в возрасте 76 лет и старше.
- Эксперты USPSTF также оговаривают, что данные рекомендации не применимы

Справка «3У»

На украинском фармацевтическом рынке зарегистрирован аторвастатин (Ливостор) производства АО «Киевский витаминный завод», который выпускается в дозировках 10, 20 и 40 мг. Данные дозировки могут быть назначены пациентам с различной степенью СС-риска – от низкого до высокого с целью первичной или вторичной профилактики СС-осложнений. При необходимости высокодозовой статинотерапии (очень высокий СС-риск) и хорошей переносимости максимальной дозы аторвастатин может быть рекомендован в дозе 80 мг/сут. Аторвастатин является наиболее изученным статином и обладает выраженным гиполипидемическим эффектом, который позволяет достичь целевых уровней ХС ЛПНП в большинстве случаев. Наличие одного из лучших представителей группы статинов по доступной цене в Украине – это возможность расширения круга пациентов, у которых можно осуществлять эффективную первичную и вторичную СС-профилактику.

В исследовании, проведенном сотрудниками отдела дислипидемий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» и Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова, были изучены эффекты терапии аторвастатином у пациентов с ИБС и СД 2 типа, которые перенесли аортокоронарное шунтирование. Пациентам назначали аторвастатин (Ливостор, АО «Киевский витаминный завод») в дозе 40 мг и оценивали влияние терапии на липидный профиль и темпы прогрессирования коронарного атеросклероза. Аторвастатин был выбран как один из наиболее «сильных» препаратов этой группы, применение которого существенно повышает шансы на достижение целевых уровней ХС ЛПНП. Аторвастатин был хорошо изучен в специально спланированных крупных рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с острым коронарным синдромом (MIRACL, PROVE-IT), ИБС (TNT), СД 2 типа (CARDS) и продемонстрировал высокую эффективность во вторичной профилактике. Для аторвастатина также установлена способность уменьшать объем атеросклеротической бляшки у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (исследование ESTABLISH). Результаты, полученные в исследованиях с аторвастатином, стали в свое время основанием для того, чтобы рекомендовать статинотерапию с целью вторичной профилактики ИБС.

ЄДИНИЙ НОАК*, ЩО МАЄ
СПЕЦИФІЧНИЙ ПРЕПАРАТ
ЗВОРотної дії – ПРАКСБАЙНД**

(**В Україні, станом на квітень 2018 р.)

БЕЗПЕЧНЕ МАЙБУТНЄ

ПРАДАКСА®



Клінічно доведений
профіль безпеки²⁻¹³



Зворотня дія як додатковий
рівень безпеки¹

Прадакса®
дабігатрану етексилат

Праксбайнд®
ідаруцизумаб

Замикаючи коло

UKR/PRA-181114

*Не вітамін К оральний антикоагулянт.

1. Praxbind® Summary of Product Characteristics. 2. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151. 3. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2010;363(19):1875-1876. 4. Connolly SJ et al. Circulation. 2013;128(3):237-243. 5. Deitelzweig S et al. Curr Med Res Opin. 2016;32(3):573-582. 6. Graham DJ et al. Circulation. 2015;131(2):157-164. 7. Larsen TB et al. Am J Med. 2014;127(7):650-656. 8. Larsen TB et al. Am J Med. 2014;127(4):329-336. 9. Lauffenburger JC et al. J Am Heart Assoc. 2015;4(4):e001798. 10. Lin I et al. Poster presented at: European Society of Cardiology Congress; August 29-September 2, 2015; London, UK. 11. Seeger JD et al. Thromb Haemost. 2016;Oct 8:1-13. (Epub ahead of print). 12. Tepper P et al. Presented at: European Society of Cardiology Congress; August 30, 2015; London, UK. 13. Villines TC et al. Thromb Haemost. 2016;Oct 8:1-9. (Epub ahead of print).

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ПРАДАКСА®

Склад: діюча речовина: дабігатрану етексилат; 1 капсула містить дабігатрану етексилат (у вигляді мезилату) 110 мг або 150 мг; допоміжні речовини: акація, кислота винна, гіпромелоза, диметикон, тальк, гідроксипропілцелюлоза; оболонка капсули: кароліан (E 407), калію хлорид, титану діоксид (E 171), індигокармін (E 132), жовтий захід FCF (E 110), гіпромелоза, вода очищена; напис на капсулі чорнилами чорного кольору SW-9008; шелак, спирт бутиловий, спирт ізопропіловий, заліза оксид чорний (E 172), вода очищена, пропіленгліколь (E 1520), спирт етиловий безводний, розчин амонію концентрований, калію гідроксид. Лікарська форма. Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні агенти. Прямі інгібітори тромбіну. Код АТС B01A E07. **Показання.** Для дози 110 мг: Первинне запобігання венозним тромбоемболічним ускладненням у пацієнтів, які перенесли обширну ортопедичну операцію із заміни тазостегнового суглоба або колінного суглоба. Для дози 110 мг та 150 мг: Запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака (ТІА), вік ≥ 75 років, серцева недостатність (Нью-Йоркська Асоціація Кардіологів (НАК), клас $\geq II$), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) і легеневої емболії (ЛЕ) та запобігання рецидивуючому ТГВ і ЛЕ у дорослих. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до дабігатрану або дабігатрану етексилату, або до будь-якого з інгредієнтів препарату; тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»); активні клінічно значущі кровотечі; пошкодження або стан, який розглядається як істотний фактор ризику значних кровотеч, зокрема поточна або нещодавня шлунково-кишкова виразка, наявність злоякісних пухлин з високим ризиком кровотечі, нещодавнє пошкодження головного або спинного мозку, хірургічна операція на спинному мозку або офтальмологічна хірургічна операція, нещодавня внутрішньомозкова кровотеча, відоме або підозрюване езофагеальне варикозне розширення судин, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або значні інтраспінальні або інтрацеребральні судинні патології; одночасне застосування будь-якого антикоагуляційного лікарського засобу, такого як нефракціонований гепарин (НФГ), низькомолекулярні гепарини (еноксапарин, дальтепарин та ін.), похідні гепарину (фондапаринукс та ін.), пероральні антикоагулянти (варфарин, ривароксабан, апіксабан та ін.), за винятком випадків переходу із або на антикоагулянтну терапію (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або коли НФГ застосовують у дозах, необхідних для підтримання відкритого центрального венозного або артеріального катетера (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); порушення функції печінки або захворювання печінки, що може вплинути на виживання; одночасне лікування системним кетоконазолом, циклоспорином, ітраконазолом та дронедароном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); штучний клапан серця, що потребує антикоагулянтної терапії. **Спосіб застосування та дози.*** Капсулу можна приймати незалежно від вживання їжі. Капсулу слід ковтати цілою, запиваючи склянкою води для полегшення потрапляння в шлунок. Пацієнтів слід попередити про те, що не можна відкривати капсулу, оскільки це може підвищити ризик кровотечі (див. розділ «Фармакокінетика»). **Побічні реакції.*** Загалом у 9% пацієнтів, які перенесли обширну ортопедичну операцію із заміни тазостегнового або колінного суглоба (короткотермінове лікування до 42 днів), 22% пацієнтів з фібриляцією передсердь, які лікувалися для запобігання інсульту та системній емболії (довготривале лікування більше 3 років), 14% пацієнтів, які лікували ТГВ/ЛЕ, та 15% пацієнтів, які лікувалися для запобігання ТГВ та ЛЕ, спостерігалися побічні реакції. Найчастішою побічною реакцією була кровотеча, що спостерігалася приблизно у 14% пацієнтів з короткотривалим лікуванням з приводу заміни тазостегнового або колінного суглоба, у 16,6% пацієнтів з фібриляцією передсердь, які тривалий час лікувалися для запобігання інсульту та системній емболії, та у 14,4% пацієнтів, які лікували ТГВ/ЛЕ. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany. Реєстраційне посвідчення. UA/10626/01/02; UA/10626/01/03. *Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препарату Прадакса®.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ПРАКСБАЙНД

Показання. Препарат ПРАКСБАЙНД є специфічним антидотом дабігатрану та призначений для дорослих пацієнтів, які отримують лікування препаратом ПРАДАКСА (дабігатрану етексилат), коли раптове скасування антикоагулянтного ефекту необхідне: для проведення невідкладної операції/ екстрених маніпуляцій; при виникненні загрози життю чи при неконтрольованій кровотечі. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовується тільки в умовах стаціонару. **Дози.** Рекомендована доза препарату ПРАКСБАЙНД становить 5 г (2x2,5 г/50 мл). У підгрупі пацієнтів повторення плазмових концентрацій невіязного дабігатрану та одночасна пролонгація часу згортання крові спостерігалися протягом 24 годин після застосування ідаруцизумабу (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»). Слід розглянути доцільність прийому другої дози 5 г препарату ПРАКСБАЙНД у таких випадках: рецидив клінічно значущої кровотечі разом з пролонгованим часом згортання; якщо можливий рецидив кровотечі становить загрозу для життя та спостерігається пролонгований час згортання; пацієнт потребує проведення другої невідкладної операції/ екстрених маніпуляцій та має пролонгований час згортання. Відповідними параметрами коагуляції є активований частковий тромбoplastинний час (АЧТЧ), розведений тромбіновий час (рТЧ) або екаринний час згортання крові (ЕЧЗК) (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»). Максимальна добова доза досліджена не була. Повторне проведення антитромботичної терапії. Лікування препаратом ПРАДАКСА (дабігатрану етексилат) можна повторно розпочати через 24 години після застосування препарату ПРАКСБАЙНД клінічно стабільним пацієнтам та після досягнення належного гемостазу. Після застосування препарату ПРАКСБАЙНД в будь-який момент може бути розпочата інша антитромботична терапія (наприклад, прийом низькомолекулярного гепарину) стабільним пацієнтам та після досягнення належного гемостазу. Відсутність антитромботичної терапії підвищує ризик розвитку супутньої протромботичної дії. Пацієнти з порушенням функції нирок. Пацієнтам з порушенням функції нирок корекція дози препарату не потрібна. Порушення функції нирок не впливає на зворотний ефект ідаруцизумабу. Пацієнти з порушенням функції печінки. Пацієнтам з порушенням функції печінки корекція дози препарату не потрібна. Порушення функції печінки не впливає на зворотний ефект ідаруцизумабу. Пацієнти з порушенням функції літнього віку (від 65 років) корекція дози препарату не потрібна (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»). **Спосіб застосування.** Для внутрішньовенного застосування. Препарат ПРАКСБАЙНД не містить консервантів і призначений тільки для одноразового використання (див. розділ «Термін придатності»). **Протипоказання.** Відсутні. **Побічні реакції.** Безпека препарату Праксбайнд оцінювалася під час дослідження фази III, яке проводиться в даний час за участю 224 здорових добровольців, а також 123 пацієнтів при загрозі неконтрольованих епізодів кровотечі або у разі виникнення необхідності невідкладної операції або екстрених маніпуляцій та у пацієнтів, які отримують препарат ПРАДАКСА (дабігатрану етексилат). Не виявлено жодних побічних реакцій. Звіти про підозрювані побічні реакції. Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Для докладної інформації див. інструкцію з медичного застосування препарату.

Р.П. в Україні № UA/15467/01/01. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах та інших наукових заходах з медичної тематики.

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenelheim.com.

Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, пр. Св. Степана Бандери, 28А, 3 поверх; тел.: (044) 494-12-75.

Оральные антикоагулянты в реальной клинической практике: время сравнивать и выбирать

Прямой ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы Ха фактора свертывания крови ривароксабан и апиксабан являются антикоагулянтами для перорального приема, не относящимися к антагонистам витамина К (АВК), и показаны для длительной профилактики инсульта и других тромбоэмболических событий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП).

В связи с принципиальными отличиями от АВК по механизму действия и удобству применения эти препараты получили название «новые оральные антикоагулянты» (НОАК). В рандомизированных контролируемых исследованиях, предшествовавших регистрации препаратов в США и Европе, все три НОАК не уступали референтному АВК (варфарину) по эффективности профилактики инсульта и тромбоэмболии при сопоставимой или меньшей частоте кровотечений. До сих пор не проводилось ни одного прямого сравнительного исследования НОАК между собой в отношении таких исходов, как инсульт, кровотечение или смерть. Тем не менее базы данных реальной практики, которые тщательно ведутся в развитых странах со страховой медициной, позволяют сравнить исходы на фоне приема разных НОАК и сделать определенные выводы относительно их эффективности и безопасности вне жестких протоколов клинических исследований.

Прямое сравнение ривароксабана с дабигатраном в ретроспективном анализе

В результате непрямого сравнения данных из исследований RE-LY (дабигатран против варфарина) и ROCKET-AF (ривароксабан против варфарина) был сделан вывод о том, что риск развития инсульта и системной эмболии и риск геморрагического инсульта были значимо ниже при применении дабигатрана по сравнению с применением ривароксабана (G.Y.H. Lip et al., 2012). Однако при проведении этого анализа не учитывались различия в исходном риске развития инсульта или в качестве антикоагулянтной терапии варфарином в этих исследованиях. Другое не прямое сравнение, выполненное на основе данных из этих исследований в подгруппе пациентов с высоким риском развития инсульта, показало, что при лечении дабигатраном риск развития инсульта и системной эмболии является более низким, но различие не было статистически значимым (S. Schneeweiss et al., 2012). Остается неясным, существуют ли клинически важные различия между этими НОАК, на основе которых врачи и пациенты отдадут предпочтение одному из них по сравнению с другим.

D.J. Graham и соавт. провели ретроспективное когортное исследование на данных 118 891 пациента с неклапанной ФП в возрасте от 65 лет и старше, участвовавших в страховой программе Medicare в США. Целью исследования было сравнить риски тромбоэмболического инсульта, внутричерепного кровоизлияния (ВЧК), массивного внечерепного кровотечения (включая массивные желудочно-кишечные кровотечения – ЖКК) и смерти у пожилых пациентов, которым были впервые назначены дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки или ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в сутки с целью профилактики инсульта.

В общей сложности в исследовании использованы данные 52 240 пациентов, которые начали лечение дабигатраном, и 66 651 пациента, которые начали лечение ривароксабаном, при этом последующее наблюдение в период лечения составило 15 524 и 20 199 человеко-лет соответственно.

За время наблюдения произошло 2537 клинических событий, включая 306 тромбоэмболических инсультов, 176 ВЧК, 1209 массивных внечерепных кровотечений, 1018 (84,2%) из которых относились к ЖКК, и 846 случаев смерти. На графиках Каплана-Мейера видно раннее расхождение частоты событий между когортами ривароксабана и дабигатрана с дальнейшим расхождением на протяжении всего периода последующего наблюдения по ВЧК, массивным ЖКК и смерти, но сближением по частоте тромбоэмболического инсульта после 240-го дня наблюдения (рис.).

При применении ривароксабана по сравнению с дабигатраном отмечалось статистически незначимое снижение частоты развития тромбоэмболического инсульта (отношение рисков, ОР 0,81; 95% доверительный интервал, ДИ 0,65-1,01; P=0,07); статистически значимое увеличение частоты развития ВЧК (ОР 1,65; 95% ДИ 1,20-2,26; P=0,002) и массивного внечерепного кровотечения (ОР 1,48; 95% ДИ 1,32-1,67; P<0,001), включая массивные ЖКК (ОР 1,40; 95% ДИ 1,23-1,59; P<0,001), а также статистически незначимое увеличение смертности (ОР 1,15; 95% ДИ 1,00-1,32; P=0,051).

Таким образом, при прямом сравнении хорошо сбалансированных когорт пациентов с неклапанной ФП, получавших стандартные дозы дабигатрана или ривароксабана, риски развития ВЧК и массивных внечерепных кровотечений, включая массивные ЖКК, были значимо выше у пациентов, получавших ривароксабан. По результатам основного анализа, риск смерти при применении ривароксабана во всех возрастных группах был выше, но разница не была статистически значимой. Однако у пациентов в возрасте 75 лет и старше и у пациентов с баллом CHADS₂*, превышающим 2, риск смерти был значимо выше по сравнению с таковым при лечении дабигатраном. Кроме того, при лечении ривароксабаном увеличение числа случаев ВЧК (исхода с самым высоким уровнем летальности) превысило уменьшение числа случаев тромбоэмболического инсульта.

Эти результаты отличаются от результатов, полученных в ходе непрямого сравнения данных из рандомизированных клинических исследований ROCKET-AF (ривароксабан против варфарина) и RE-LY (дабигатран против варфарина), указывающих на то, что при применении ривароксабана риск инсульта может быть выше, а риски смерти или кровотечения между этими двумя НОАК не различаются

(G.Y. Lip et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 60 (8): 738-746. S. Schneeweiss et al. Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2012; 5 (4): 480-486). Это подчеркивает важность проведения прямых сравнительных исследований для оценки эффективности и безопасности ривароксабана и дабигатрана, хотя такое исследование вряд ли будет проводиться производителем какого-либо из этих препаратов.

Источник: D.J. Graham, M.E. Reichman, M. Werneck et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. JAMA Intern. Med. 2016; 176 (11): 1662-1671.

Три НОАК против варфарина: национальный регистр Дании

T.V. Larsen и соавт. опубликовали результаты наблюдательного когортного исследования, основанного на анализе медицинских баз данных Дании. Его целью было оценить реальную эффективность и безопасность дабигатрана, ривароксабана и апиксабана по сравнению с варфарином у пациентов с ФП.

Всего в анализ включили 61 678 пациентов с неклапанной ФП, которым впервые назначали оральные антикоагулянты для профилактики инсульта. Из них 57% был назначен варфарин (n=35 436), 21% – дабигатран в дозе 150 мг (n=12 701), 12% – ривароксабан в дозе 20 мг (n=7 192), 10% – апиксабан в дозе 5 мг (n=6 349). При анализе эффективности профилактики только по частоте ишемических инсультов все НОАК не отличались статистически достоверно от варфарина. За 1 год наблюдения прием ривароксабана ассоциировался с меньшей годичной частотой комбинированной конечной точки «ишемический инсульт или системная эмболия» (3,0 против 3,3% соответственно) по сравнению с варфарином: ОР 0,83 (95% ДИ 0,69-0,99). ОР для дабигатрана и апиксабана (частота инсультов и эмболий – 2,8 и 4,9% соответственно) были недостоверными по сравнению с варфарином. Годичный риск смерти был достоверно меньшим на терапии апиксабаном (5,2%) и дабигатраном (2,7%): ОР 0,65 (95% ДИ 0,56-0,75) и ОР 0,63 (95% ДИ 0,48-0,82) соответственно по сравнению с варфарином (8,5%). В то же время снижения смертности в когорте ривароксабана (7,7%) по сравнению с варфарином не наблюдалось. Любые кровотечения в когортах апиксабана (3,3%) и дабигатрана (2,4%) возникали достоверно реже за год наблюдения, чем в когорте варфарина (5,0%). Варфарин и ривароксабан ассоциировались с сопоставимыми годичными показателями частоты кровотечений (5,3%).

Авторы исследования сделали вывод, что все НОАК показали себя безопасной и эффективной альтернативой варфарину в условиях реальной практики без существенных различий по эффективности профилактики инсульта у пациентов с ФП. Риски смерти, любого кровотечения или массивного кровотечения были достоверно меньшими у пациентов, которые принимали апиксабан или дабигатран, по сравнению с варфарином, однако подобного снижения риска не происходило на фоне приема ривароксабана.

Источник: T.V. Larsen, F. Skjoth, P.B. Nielsen et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ, 2016; 353: i3189.

Сниженные дозы НОАК против варфарина

НОАК одобрены в Европе для применения при ФП в двух дозах: сниженная доза назначается пациентам с нарушением функции почек, а стандартная доза – всем остальным пациентам. P.B. Nielsen и соавт. в рамках вышеупомянутого национального когортного исследования в Дании отдельно изучали эффективность и безопасность сниженных доз: апиксабана в дозе 2,5 мг, дабигатрана в дозе 110 мг и ривароксабана в дозе 15 мг по сравнению с варфарином у пациентов с ФП без истории приема оральными антикоагулянтами.

Из 55 644 пациентов, соответствовавших критериям включения, 4400 принимали апиксабан, 8875 – дабигатран, 3476 – ривароксабан и 38 893 – варфарин. Средний возраст популяции составил 73,9 года (снижение функции почек обычно наступает в пожилом и старческом возрасте, что требует применения сниженных доз НОАК), при этом когорта апиксабана была старше когорты варфарина: 83,9 и 71,0 года соответственно.

За 1 год наблюдения апиксабан ассоциировался с более высокой частотой наступления конечной точки «ишемический инсульт / системная эмболия» (4,8%), в то время как в когортах дабигатрана, ривароксабана и варфарина этот показатель составил 3,3; 3,5 и 3,7% соответственно. Апиксабан в сниженной дозе 2,5 мг 2 раза в сутки ассоциировался с тенденцией к более высокой частоте ишемического инсульта или системной эмболии по сравнению с варфарином (ОР 1,19; 95% ДИ 0,95-1,49), в то время как для сниженных доз ривароксабана (15 мг 1 раз в сутки) и дабигатрана (110 мг 2 раза в сутки) показана тенденция к снижению частоты тромбоэмболических событий. Все эти различия не достигли статистической достоверности. При сравнении с варфарином частота кровотечений была достоверно ниже на фоне приема дабигатрана (ОР 0,80; 95% ДИ 0,70-0,92), но не апиксабана или ривароксабана.

Источник: P.B. Nielsen, F. Skjoth, M. Sogaard et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ, 2017; 356: j510.

Таким образом, реальная практика показывает, что НОАК не являются эквивалентными и в зависимости от исходных характеристик пациентов (например, возраста, оценки по шкале риска инсульта) и применяемых доз могут существенно различаться по влиянию на конечные точки эффективности и безопасности при длительной профилактике тромбоэмболических событий у пациентов с ФП.

Подготовил Дмитрий Молчанов

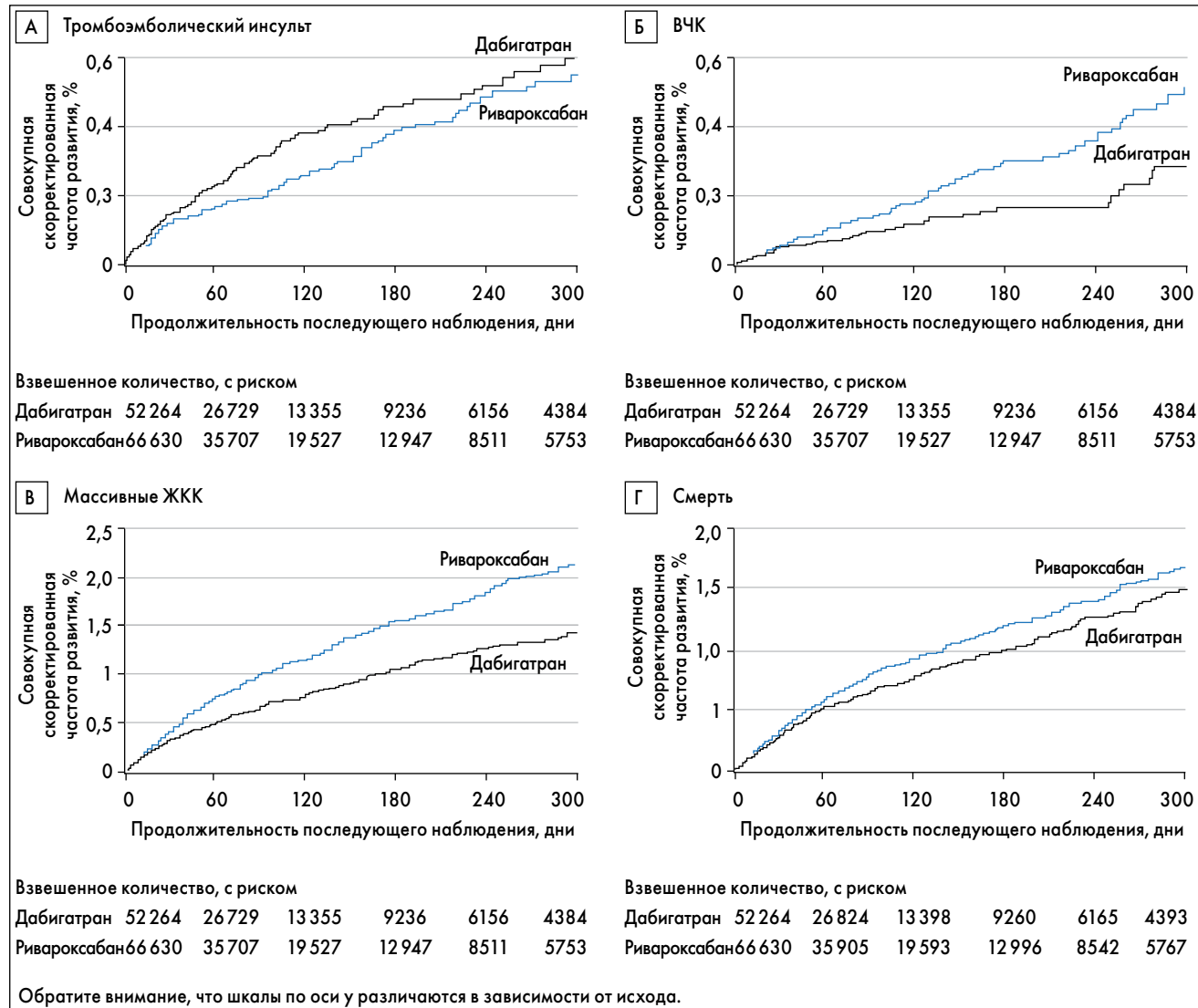


Рис. Графики взвешенной по методу Каплана-Мейера совокупной частоты развития тромбоэмболического инсульта, ВЧК, массивных ЖКК и наступления смерти у пациентов, получавших стандартную дозу дабигатрана или ривароксабана с целью профилактики инсульта при ФП

*CHADS₂ – шкала оценки риска инсульта у пациентов с ФП; на момент начала включения пациентов в это исследование усовершенствованная версия шкалы CHA₂DS₂VASc еще не была внедрена в практику (прим. ред.).

Хартил® АМ

РАМІПРИЛ+АМЛОДИПІН

**БІЛЬШЕ, НІЖ ПРОСТЕ
ПОЄДНАННЯ**



- Антигіпертензивна ефективність меншими дозами
- Взаємодоповнюваність механізмів дії на серце та судини
- Менше побічних ефектів у порівнянні з монотерапією (на 60% менше набряків)
- Зменшення ризику інфаркту міокарда, інсульту, загальної смертності

Показання. Лікування АГ у пацієнтів, АТ яких контролюється препаратами, що призначаються одночасно у тій же дозі, що і в комбінації, але у вигляді окремих таблеток. Хартил® АМ приймати один раз на добу в один і той же час, незалежно від прийому їжі. Побічні реакції. Кашель, головний біль, індивідуальна непереносимість та ін. Р.П. № UA/13634/01/02, UA/13635/01/01, UA/13636/01/01, UA/13634/01/03. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Виробник: Фармацевтичний завод Егіс, Угорщина.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТКАЛ ПЛС» в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Г. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Тактика лечения больных артериальной гипертензией с сопутствующими заболеваниями: что говорят европейские рекомендации?

Артериальная гипертензия (АГ) сопровождается повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений: ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН), инсульта, поражения периферических артерий, сердечно-сосудистой смерти. Сердечно-сосудистые заболевания и АГ взаимно отягощают друг друга, и их лечение является более сложным, чем терапия каждого в отдельности.

Снижение риска сердечно-сосудистой смертности и частоты осложнений при лечении АГ связаны, прежде всего, с понижением артериального давления (АД), однако немаловажное значение имеют и дополнительные индивидуальные свойства антигипертензивных препаратов, выбор которых во многом зависит от сопутствующего заболевания.

Рассмотрим с этой точки зрения Европейские рекомендации по ведению пациентов с АГ (2013) и попытаемся найти в них ответы на вопросы, которые чаще всего возникают в повседневной практике врача.

Моно- и комбинированная терапия: «за» и «против»

? Всегда ли следует начинать лечение АГ с комбинации или же можно начинать лечение с монотерапии?

Очевидное преимущество стартовой монотерапии — это назначение одного препарата, что позволяет оценить его эффективность и побочные действия. Однако монотерапия может эффективно снизить АД лишь у ограниченного числа больных АГ, тогда как большинству для достижения контроля АД требуется комбинация как минимум из двух лекарственных средств.

Если монотерапия неэффективна или недостаточно эффективна, то поиск другой, более эффективной или лучше переносящейся монотерапии может быть неприятным, разочарывающим процессом, снижающим приверженность к лечению.

Преимущества начальной комбинированной терапии — это более быстрый ответ у большего числа пациентов (что потенциально хорошо для больных высокого риска), более высокая вероятность достижения целевого уровня АД у больных с высокими значениями АД, а также меньшая вероятность смены препаратов и связанного с этим ухудшения приверженности к терапии.

Пациенты, получающие комбинированную терапию, реже отказываются от лечения, чем больные, которым назначена любая монотерапия. Еще одно преимущество — наличие физиологической и фармакологической синергии между препаратами разных классов, что не только обеспечивает выраженное снижение АД, но и позволяет снизить частоту побочных эффектов за счет уменьшения доз каждого из компонентов комбинации, взаимной компенсации побочных эффектов, а также предоставляет больше преимуществ в отношении защиты органов-мишеней, чем один препарат. В целом лечение больных высокого риска или с очень высоким исходным уровнем АД целесообразно начинать с комбинации препаратов. Предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям.

Метаанализ более 40 исследований показал, что комбинация двух препаратов из любых двух классов антигипертензивных средств усиливает степень снижения АД намного сильнее, чем повышение дозы одного препарата (D.S. Wald et al., 2009).

? Что делать, если начальная антигипертензивная терапия неэффективна?

Если терапию начинают с одного или с комбинации двух препаратов, их дозы можно постепенно увеличивать при необходимости до достижения целевого АД. Если назначение комбинации двух препаратов в полных дозах не способствует достижению целевого АД, следует рассмотреть перевод пациента на другую двойную комбинацию или добавить третий препарат.

Однако в случаях резистентной АГ при добавлении каждого нового препарата необходимо внимательно оценивать результат: любой явно неэффективный или недостаточно эффективный препарат подлежит замене, а не автоматическому сохранению в рамках постепенного усиления многокомпонентной фармакотерапии.

Целесообразно применение комбинаций фиксированных доз двух антигипертензивных препаратов в одной таблетке, так как уменьшение количества ежедневно принимаемых таблеток повышает приверженность к лечению и улучшает контроль АД.

? Существует ли разница в выборе антигипертензивных препаратов в различных клинических ситуациях?

Для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии (как в виде монотерапии, так и в виде определенных комбинаций) рекомендовано использовать тиазидные диуретики, β-блокаторы, антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). При этом следует учитывать, что некоторые классы лекарственных средств продемонстрировали большую эффективность при тех или иных поражениях органов-мишеней, в том числе при определенных сердечно-сосудистых заболеваниях. В европейском руководстве 2013 г. указывается, что универсальное ранжирование препаратов для снижения АД не основано на доказательствах, и вместо этого предложена таблица с указанием препаратов, предпочтительных в конкретных ситуациях (табл.).

Таблица. Препараты, предпочтительные в конкретных обстоятельствах	
Клиническая ситуация	Препарат
Бессимптомное поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	ИАПФ, АК, БРА
Бессимптомный атеросклероз	АК, ИАПФ
Микроальбуминурия	ИАПФ, БРА
Нарушение функции почек	ИАПФ, БРА
Сердечно-сосудистое событие	
Инсульт в анамнезе	Любой препарат, эффективно снижающий АД
ИМ в анамнезе	β-блокатор, ИАПФ, БРА
Стенокардия	β-блокатор, АК
СН	Диуретик, β-блокатор, ИАПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Аневризма аорты	β-блокаторы
ФП, профилактика	БРА, ИАПФ, β-блокатор или антагонист минералокортикоидных рецепторов
ФП, контроль ритма желудочков	β-блокаторы, АК
ТСБП/протеинурия	ИАПФ, БРА
Периферическое поражение артерий	ИАПФ, АК
Прочее	
Метаболический синдром	ИАПФ, БРА, АК
СД	ИАПФ, БРА

Примечания. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ИМ – инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий; ТСБП – терминальная стадия болезни почек; СД – сахарный диабет.

Ишемическая болезнь сердца

В развитие ИБС вносят свой вклад несколько факторов риска, но одним из важнейших является уровень АД, причем его ассоциация с ИБС более выражена при значениях систолического АД (САД) ≥140 мм рт. ст.

Рекомендованный на сегодня уровень САД для пациентов с ИБС составляет <140 мм рт. ст. Результаты клинических исследований по антигипертензивной терапии не принесли убедительных доказательств пользы от дальнейшего снижения САД у больных АГ с клинически манифестной ИБС до уровней <130 мм рт. ст.

Больным АГ, недавно перенесшим ИМ, в качестве прогноз-модифицирующей терапии рекомендуются ИАПФ. При наличии стабильной стенокардии напряжения препаратами первой линии являются β -блокаторы и АК, так как именно эти препараты уменьшают частоту и интенсивность приступов стенокардии и снижают риск развития осложнений.

Справка «ЗУ»

Эффективность применения ИАПФ для улучшения прогноза при сочетании АГ и ИБС доказана только для двух препаратов данной группы, одним из которых является рамиприл. ИАПФ рамиприл обладает выраженным антигипертензивным эффектом (N.M. Karlan, 1996), а также оказывает выраженное редуцирующее влияние на риск кардиоваскулярных катастроф у пациентов с ИБС, что позволяет рассматривать его как препарат выбора при сочетании АГ и ИБС. Широкомасштабное многоцентровое исследование HOPE продемонстрировало, что рамиприл достоверно снижал риск смерти от сердечно-сосудистых причин на 26%, ИМ – на 20%, инсульта – на 22%, СН – на 22%, остановки сердца – на 38%, реваскуляризации – на 15%.

В крупномасштабном плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании было показано, что дигидропиридиновый АК амлодипин в комбинации с β -блокатором значительно увеличивал физическую работоспособность и хорошо переносился у пациентов с хронической стабильной стенокардией (R. DiBianco et al., 1992).

Результаты метаанализа продемонстрировали, что использование АК амлодипина способствует более выраженному уменьшению количества еженедельных эпизодов стенокардии по сравнению с нитратами пролонгированного действия. У пациентов с устойчивой стенокардией и АГ амлодипин обеспечивает органопротекторные эффекты, оказывает антигипертензивное действие и улучшает приверженность к терапии (G.P. Koracevic et al., 2015).

Сердечная недостаточность

АГ – ведущий фактор риска развития СН, которая в настоящее время является почти столь же частым осложнением АГ, как и инсульт.

Профилактика СН – это проявление наибольшей пользы антигипертензивной медикаментозной терапии, в том числе у представителей старших возрастных групп. Этот эффект подтвержден для диуретиков, β -блокаторов, ИАПФ и БРА.

В ходе рандомизированной оценки телмисартана у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, не переносивших ИАПФ (TRANSCEND), БРА не снижал частоту госпитализаций по поводу СН ниже показателя в группе плацебо. В исследовании ONTARGET БРА оказался менее эффективным, чем ИАПФ (рамиприл).

Для снижения смертности и потребности в госпитализациях больным СН или с выраженной дисфункцией левого желудочка рекомендуется назначать диуретики, β -блокаторы, ИАПФ, БРА (у пациентов, не переносящих ИАПФ) и/или антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе

Пока нет никаких доказательств того, что если начать лечение при высоком нормальном АД, то это поможет предотвратить повторный инсульт. Точно так же не получено доказательств данных о необходимости снижения САД до уровня <130 мм рт. ст. Метаанализы и метарегиональные анализы позволяют предполагать, что несколько более эффективными в профилактике инсульта, возможно, являются АК (P. Verdecchia et al., 2005; M.R. Law et al., 2009). Однако в двух исследованиях по вторичной профилактике инсульта с этой целью успешно применялся диуретик или диуретик в комбинации с ИАПФ (PATS Collaborating Group, 1995; PROGRESS Collaborative Group, 2001).

Заболевания почек

В обсервационных исследованиях выявлена прямая и прогрессирующая связь между уровнем АД и прогрессированием хронической болезни почек (ХБП) вплоть до развития терминальной стадии. У больных с диабетическим или недиабетическим поражением почек следует снижать САД до уровня <140 мм рт. ст. При наличии явной протеинурии можно стремиться к значениям <130 мм рт. ст. при условии регулярного контроля расчетной скорости клубочковой фильтрации.

Для достижения целевого АД обычно требуется комбинированная терапия, в частности препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), следует сочетать с другими антигипертензивными средствами.

При ХБП нельзя рекомендовать антагонисты минералокортикоидных рецепторов, особенно в комбинации с блокатором РААС, из-за риска резкого ухудшения функции почек и гиперкалиемии.

Справка «ЗУ»

Наличие убедительных доказательств позволяет считать ИАПФ и БРА препаратами выбора для больных АГ с поражением почек (D. de Zeeuw et al., 2001; M. Moser et al., 2002; P. Ruggeneti et al., 1997; A.C. Schoolwerth et al., 2001). Среди исследований в области применения ИАПФ у пациентов с диабетическим и недиабетическим поражением почек исследования с рамиприлом были наиболее масштабными. Положительное влияние рамиприла на почечную функцию, его способность снижать выраженность альбуминурии и замедлять прогрессирование ХБП были продемонстрированы в исследованиях ATLANTIS, HOPE, MICRO-HOPE, REIN, AASK.

Сахарный диабет

Высокий уровень АД часто встречается при СД 1 и 2 типов, при этом нередко отмечается и маскированная АГ. Целью должно быть стойкое снижение систолического АД до значений <140 мм рт. ст. Целевые уровни диастолического АД составляют <80-85 мм рт. ст. Добиться контроля АД при СД довольно трудно, поэтому пациентам с АГ рекомендована комбинированная терапия. В комбинацию целесообразно включать либо ИАПФ, либо БРА.

Пациентам с СД и АГ показаны ингибиторы РААС, которые часто применяются вместе с тиазидными диуретиками, а также АК.

Справка «ЗУ»

Рамиприл обладает одной из наиболее широких доказательных баз в области применения антигипертензивных препаратов у пациентов с СД. Целесообразность применения ИАПФ рамиприла при СД подтверждена в субисследовании MICRO-HOPE, в котором была показана его способность снижать риск возникновения новых случаев СД на 34%, частоту развития хронической почечной недостаточности, а также микро- и макрососудистых осложнений СД. Эти результаты в свое время открыли новые перспективы для применения ИАПФ и стали основанием для расширения показаний к назначению препаратов этой группы.

Фибрилляция предсердий

АГ – самое распространенное сопутствующее заболевание у пациентов с ФП как в Европе, так и в США, при этом АГ, вероятно, является ее обратимым этиологическим фактором. ФП повышает общую смертность, частоту инсультов, СН и госпитализаций.

У большинства пациентов с ФП определяется высокая частота сокращений желудочков. Таким пациентам в качестве антигипертензивных средств рекомендуются β -блокаторы и АК.

У больных СН профилактике ФП способствуют β -блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Анализ базы данных общей практики Великобритании, содержащей более 5 млн историй болезни, показал, что применение ИАПФ и БРА сопровождалось выраженным снижением риска развития ФП. Следовательно, данные антигипертензивные препараты следует считать предпочтительными для профилактики начала ФП у больных АГ с поражением сердца.

На украинском рынке присутствуют фиксированные комбинации Хартил®-Н (рамиприл и гидрохлортиазид в дозировках 2,5/12,5 и 5/25 мг соответственно); Хартил®-АМ (рамиприл и амлодипин в дозировках 5/5, 5/10, 10/5 и 10/10 мг соответственно) и Алотендин – единственная комбинация бисопролола и амлодипина в Украине (в дозировках 5/5, 5/10 и 10/5 мг соответственно). Эти фиксированные комбинации препаратов можно назначать в зависимости от конкретной клинической ситуации. Например, у пациентов с АГ и ИМ в анамнезе целесообразным является назначение ИАПФ (в частности рамиприла). При стабильной стенокардии напряжения препаратами выбора являются β -блокаторы и АК: благодаря взаимодополняющему действию двух препаратов назначение их фиксированной комбинации обеспечит уменьшение эпизодов ишемии и увеличение толерантности к физическим нагрузкам. У пациентов с СН или выраженной дисфункцией левого желудочка комбинация ИАПФ и диуретика обеспечит снижение смертности и потребности в госпитализации. АК, ИАПФ и диуретики также являются наиболее эффективными в профилактике инсульта, что подтверждают результаты метаанализов. Комбинацию ИАПФ с другими антигипертензивными препаратами следует рекомендовать пациентам с АГ в сочетании с ХБП и/или СД. Такой подход повысит доверие пациента к врачу и сохранит приверженность к длительной терапии.

Подготовила Александра Демецкая

Алотендин

БИСОПРОЛОЛ+АМЛОДИПИН

ЄДИНА В УКРАЇНІ
КОМБІНАЦІЯ

ББ¹ БИСОПРОЛОЛУ ТА АК² АМЛОДИПІНУ
В ОДНІЙ ТАБЛЕТЦІ

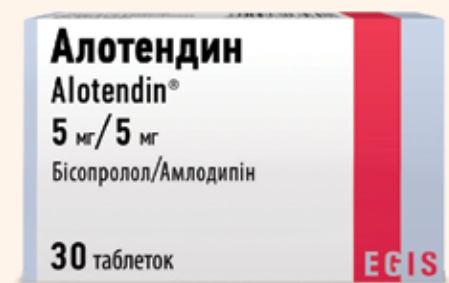
Потенціювання антигіпертензивного та антиішемічного ефектів

Менше побічних дій

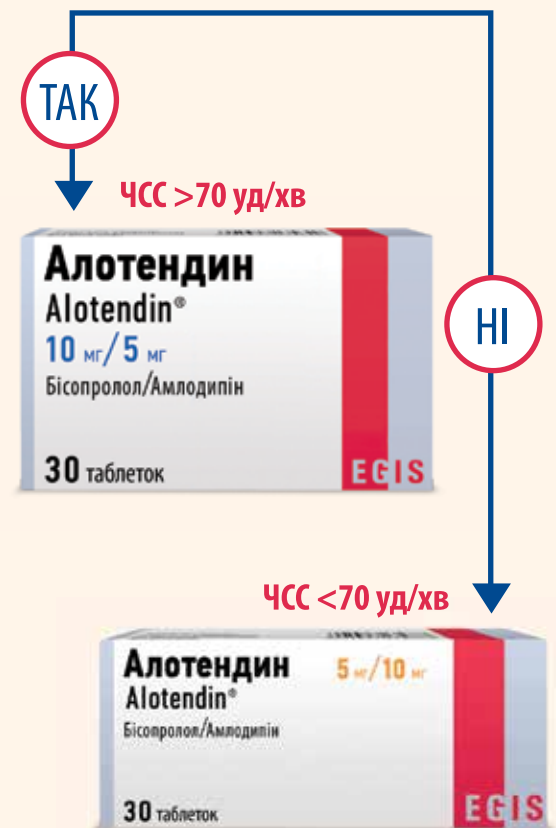
У пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією, АГ*

1 таблетка на добу

Артеріальний тиск >160/100 мм рт.ст.



ДОСЯГНЕННЯ ЦІЛЬОВОГО РІВНЯ АТ



¹ББ — бета-блокатор, ²АК — антагоніст кальцію.

Протипоказання. Нестабільна стенокардія, виражений стеноз аорти, гостра серцева недостатність, брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхіальна астма, виражені порушення периферичного кровообігу та інші. Побічні реакції. Головний біль, запаморочення, стомленість. Р.П. № UA/11609/01/01, № UA/11609/01/03, № UA/11609/01/04.

*Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Відпускється за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС

Представництво в Україні:
04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Г.
Тел.: +38 044 496 05 39, факс: +38 044 496 05 38



Ю.А. Іванів, д. мед. н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ехокардіографічна діагностика дисфункції протезованих клапанів серця як можливої причини серцевої недостатності

Особи з протезованими клапанами серця становлять особливу категорію пацієнтів, лікування котрих потребує спеціальних знань. Одна з проблем, з якою стикаються лікарі й пацієнти, – це виникнення симптомів або поглиблення явищ серцево-судинної недостатності. Частою причиною погіршення стану хворого може бути дисфункція клапанного протеза, що часто виникає гостро, але часом розвивається й поступово. Крім того, погіршення стану хворого може бути зумовлене незалежними від клапанного протеза причинами, а саме: ліво- чи правошлуночкова недостатність, що прогресує, аритмія, легенева гіпертензія, ішемія міокарда тощо.

Найпоширенішим способом оцінювання функції протезованих клапанів серця в щоденній клінічній практиці є ехокардіографія (ЕхоКГ). Однак у значній частині випадків це завдання не є простим. Частково це зумовлено великим розмаїттям клапанних протезів. Починаючи з 1950 року у світі впроваджено понад 100 моделей штучних клапанів серця. Мало того, кожен із чотирьох клапанів серця може бути замінений на штучний, а в одного й того самого пацієнта може бути два, ба навіть три клапанні протези [1].

Нині маємо справу з трьома основними типами механічних протезів, які відрізняються між собою за будовою замикального елемента (оклюдера): коливальний диск, двопелюстковий елемент, кульковий оклюдер. Однопелюсткові коливальні дискові клапани складаються з круглого плоского замикального пристрою, що зазвичай відкривається під кутом 60-80°. Двopелюсткові клапани мають оклюдери, які представляють собою два напівкруглі диски, що прикріплюються до жорсткого кільця за допомогою маленьких петель (рис. 1). Кут відкриття дисків відносно площини кільця протеза досягає 75-90°, а отвір такого клапана має три частини: найменша розташована по центру між двома відкритими пелюстками, а дві більші – це напівкруглі отвори по боках. Кульковий клапан складається з пластмасової кулі й металевого круглого кільця, на якому розташовані металеві дужки, що втримують кулю [2].

Крім механічних протезів у кардіохірургічній практиці застосовують три різні типи біологічних штучних клапанів: стентові, безстентові та гомографти. Ці протези виготовляють із біологічних тканин, а тому вони менш тромбогенні, ніж механічні клапани [3]. Клапанні біопротези складаються з еластичних стулок, які, відкриваючись, утворюють єдиний отвір, площа котрого відчутно більша за ту, що мають механічні клапани. Стентові біопротези складаються з трьох стулок, які взяті зі свинячого аортального клапана чи зроблені з бичачого перикарда. Ці стулки закріплені на металевому чи полімерному кільці. Безстентові біопротези також виготовлені зі свинячих або бичачих тканин, однак у своїй конструкції не мають ригідного кільця. Гомографти ж продукують шляхом криопрезервації людських клапанів.

Протягом останнього десятиліття дедалі частіше застосовують транскатетерні клапани, котрі фактично є біопротезами зі спеціальною конструкцією, що дає можливість імплантувати їх в аортальну чи легеневу позицію, використовуючи черезшкірний стегновий або верхівковосерцевий доступ [4, 5].

Протези клапанів можуть мати різні розміри, що впливає на ЕхоКГ-показники, які характеризують роботу клапана. Розмір протеза визначають за зовнішнім (а не внутрішнім) діаметром його кільця й позначають у міліметрах. Тому треба мати на увазі, що цей розмір не є власне діаметром отвору штучного клапана.

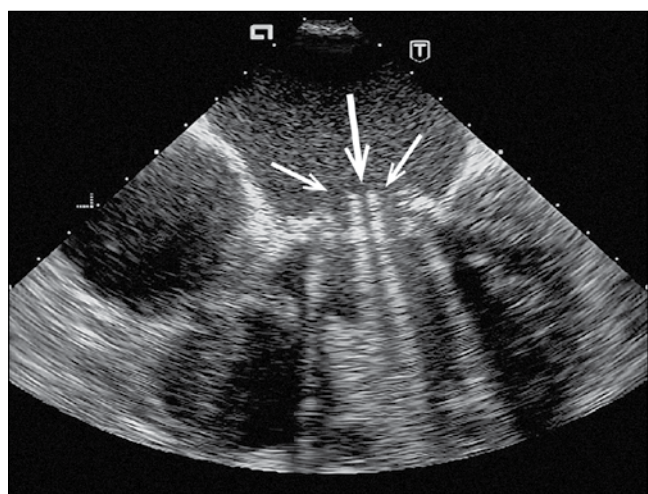


Рис. 1. Черезстравохідне ЕхоКГ-зображення відкритого двопелюсткового клапанного протеза. Чітко видно два диски у відкритій позиції у вигляді двох паралельних ліній з інтенсивними тінями від них, що йдуть униз. Також видно три частини отвору протеза: найменша частина – в центрі між двома відкритими пелюстками (довга стрілка) та два більші отвори – по боках (короткі стрілки)

Дисфункція клапанного протеза – це особлива патологія, що потребує від лікаря, котрий проводить дослідження, спеціальних знань про функціонування протезованих клапанів, методи їх обстеження та причини розладів їх нормального роботи [6].

Основна причина дисфункції протезованих клапанів серця – їх тромбоз. За різними даними, він стається в 0,1-5,7% хворих за 1 рік. Крім того, розлади функціонування протеза можуть виникати внаслідок розростання вегетаций, виникнення абсцесу кільця, наростання пануса (сполучнотканинний валик, який затягує отвір протеза) [7]. На клапанному протезі можна виявити зворотний потік (регургітацію), що відбувається або через отвір протеза, або поза клапанним кільцем (параклапанна регургітація). Надзвичайно рідко може виникнути деформація замикального елемента штучного клапана з порушенням його роботи.

Через те що лікарського об'єктивного обстеження недостатньо, щоб оцінити, чи протезований клапан функціонує нормально, запропоновано різні інструментальні діагностичні методи. Основні ЕхоКГ-характеристики функції протезованого клапана – градієнт тиску, визначений доплерівським методом, й ефективна площа отвору (ЕОА) [8]. Градієнт тиску залежить не лише від нормального відкриття замикального елемента клапана, а й від інших факторів, зокрема гемодинамічних, тому до отриманих при обстеженні підвищених показників у пацієнта з нормальним самопочуттям потрібно ставитися уважно, але без надмірної тривоги. Швидкості потоків через протези клапанів і, відповідно, розраховані за цими швидкостями градієнти є істотно вищими, ніж через здорові клапани [9]. Вони залежать від об'єму кровоплину, серцевого викиду, частоти серцевих скорочень, наявності супутньої регургітації, розміру й типу протеза, розміру камери чи судини, в яку протез відкривається. Навіть до «нормальних» показників треба ставитися з певною обережністю [10]. Найкраще порівнювати отримані цифри з результатами попередніх обстежень. Для цього всім пацієнтам треба визначити показники функції протезів одразу після імплантації та перед виписуванням зі стаціонару, вказуючи отримані значення в медичній документації, яку хворий забирає із собою [11].

Ліпше визначити середній градієнт тиску, ніж піковий, на який відчутно впливають гемодинамічні фактори. Середній градієнт тиску, отриманий при доплерівському оцінюванні, добре корелює із середнім градієнтом, отриманим при катетеризації серця. Це стосується як мітрального, так і аортального клапанних протезів [12, 13].

Ще один кількісний параметр, який застосовують із метою оцінювання протезованих клапанів, – DVI (Doppler velocity index – доплерівський швидкісний показник). Його розраховують як співвідношення швидкісно-часового інтегралу (VTI) потоку через штучний клапан і VTI у вихідному тракті лівого шлуночка, ЛШ (LVOT): $DVI = VTI_{PV} / VTI_{LVOT}$. Дисфункцію протезованого клапана запідозрюють тоді, коли співвідношення DVI знижене ($<0,3$) у випадку протеза аортального клапана чи підвищене ($>2,2$) у випадку мітрального протеза [13].

Площу отвору мітрального протеза розраховують за часом напівпадіння тиску (PHT, pressure half-time) так само, як це роблять при мітральному стенозі. Називають

Таблиця 1. ЕхоКГ-параметри значної обструкції мітрального клапанного протеза [7, 8, 13, 15, 47]

Потовщення чи обмежена рухливість стулок або замикальних дисків
Звужений діастолічний кольоровий потік через клапан
Час напівпадіння тиску >200 мс із піковою діастолічною швидкістю $\geq 2,5$ м/с
Динаміка кількісних показників при повторних вимірюваннях $>25\%$
ЕОА $<1,0$ см ²
Середній градієнт >10 мм рт. ст.
Відмінність визначеної ЕОА від нормального показника $>0,35$ см ² (порівняно з нормальними значеннями для імплантованого типу протеза)
$VTI_{MV} / VTI_{LVOT} >2,5$
Наростання тиску в легеневій артерії

цю розраховану величину «ефективна площа отвору» (ЕОА), бо вона відображає той просвіт протеза, через який відбувається кровоплин, з урахуванням того факту, що відкриті замикальні диски та дужки, котрі їх підтримують, створюють певну перешкоду потоку крові [14, 15]. ЕОА протезованого мітрального клапана не має бути меншою за 2,0 см². Двopелюсткові механічні протези мають більшу площу, ніж однопелюсткові. Біологічні протези мають площу отвору більшу, ніж механічні протези. Мінімально допустима в нормі ефективна площа протезованого аортального клапана, розрахована за рівнянням безперервності, не має бути меншою за 1 см². Основні ЕхоКГ-ознаки, що свідчать про обструкцію протеза мітрального клапана, вказано в таблиці 1.

Тромбоз штучних клапанів найчастіше стається внаслідок того, що пацієнт порушує режим прийому антикоагулянтів [16]. Найважливішими інструментальними діагностичними критеріями тромбозу механічного клапанного протеза є такі:

- 1) обмеження рухомості пелюсток замикального елемента при рентгеноскопії;
- 2) підвищені доплерівські градієнти на протезі при трансторакальній ЕхоКГ;
- 3) виявлення тромбу при черезстравохідній ЕхоКГ (рис. 2).

Тромб на протезі при трансторакальній ЕхоКГ вдається візуалізувати рідко через наявність інтенсивних артефактів і реверберації ультразвукового сигналу [17]. Зазвичай тромбоз протеза стається гостро зі швидким наростанням проявів серцевої недостатності. Якщо в такого пацієнта при трансторакальному обстеженні виявляють підвищений градієнт тиску на протезі та зменшену ЕОА, то з метою візуалізації тромбів, які перешкоджають руху крові через клапан, вдаються до черезстравохідного обстеження [18].

Протезну мітральну недостатність (регургітацію) часто важко розпізнати при ЕхоКГ-обстеженні, тому що ультразвуковий промінь проходить крізь протез, металеві структури якого дають інтенсивні артефакти. Потрібно використовувати нестандартні перетини [19]. Під час трансторакального обстеження можна запідозрити тяжку, клінічно суттєву мітральну протезну недостатність у разі таких знахідок: розширений і гіперкінетичний ЛШ; систолічна конвергенція потоку зі шлуночкового боку протеза; підвищена швидкість мітральної діастолічної швидкості Е (≥ 2 м/с); середній градієнт тиску >6 мм рт. ст.; DVI $>2,2$; незрозуміла та/або така, що наростає, легенева артеріальна гіпертензія.

Коли якість зображення при трансторакальному обстеженні недостатня, вдаються до черезстравохідної ЕхоКГ. За допомогою цього методу з більшим успіхом можливо виявити місце та причину зворотного потоку, зокрема відходження кільця протеза, а також наростання пануса, утворення тромбів, вегетаций, виникнення абсцесів або парапротезних норниць [20, 21].

У режимі кольорової доплерографії часто вдається виявити зворотний потік через протез мітрального клапана на перетині по довгій осі ЛШ. Безперервно-хвилюва

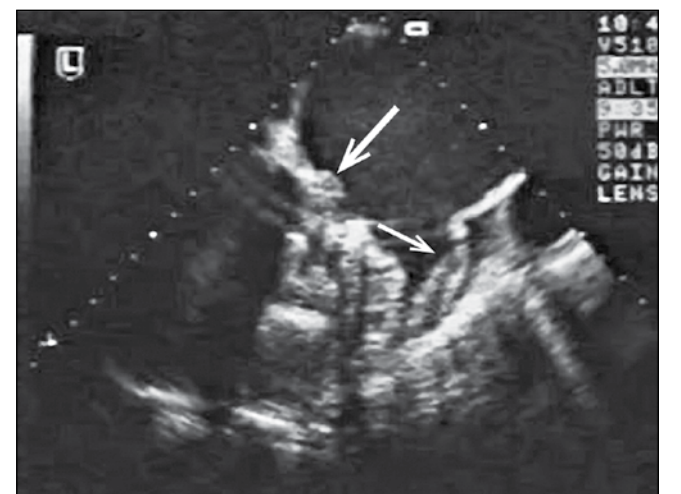


Рис. 2. Черезстравохідне ЕхоКГ-зображення тромбу, котрий перекриває отвір мітрального клапанного протеза (довга стрілка). Крім того, видно інший тромб у вушку лівого передсердя (коротка стрілка)

Ю.А. Іванів

Таблиця 2. Доплерівські критерії тяжкості мітральної протезної недостатності (ступінь регургітації) [15, 47]

Показники	Легкий ступінь	Помірний ступінь	Тяжкий ступінь
Площа кольорового струменя потоку (color flow jet area)	Малий центральний струмінь (<4 см ² або <20% від площі ЛП)	По-різному	Великий центральний струмінь (>8 см ² або >40% від площі ЛП) або різного розміру струмінь, який стелеться вздовж стінки
Конвергенція потоку	Відсутня чи мізерна	Проміжна	Велика
Щільність струменя: CW Doppler	Неповний або слабкий	Щільний	Щільний
Контур струменя: CW Doppler	Параболічний	Переважно параболічний	Ранній пік, трикутний
Потік у легеневих венах	Систолічне переважання	Систолічне ослаблення	Зворотний систолічний потік
Кількісні показники			
Ширина «vena contracta» (см)	<0,3	0,3-0,59	≥0,6
Регургітаційний об'єм (мл/удар)	<30	30-59	≥60
Регургітаційна фракція (%)	<30	30-49	≥50
ЕОА регургітації (см ²)	<0,20	0,20-0,49	≥0,50

Таблиця 3. ЕхоКГ-показники тяжкої обструкції штучного аортального клапана [7, 8, 13, 15, 47]

Потовщення чи обмежена рухливість стулок або замикальних дисків
Відмінність визначеної ЕОА від нормального показника >0,35 см ² (порівняно з нормальними значеннями для імплантованого типу протеза)
Звужений систолічний кольоровий потік через клапан
Динаміка кількісних показників при повторних вимірюваннях >25%
У разі відсутності попередніх даних: – ЕОА <0,8 см ² – пікова швидкість (V _{max}) ≥4,0 м/с – середній градієнт тиску ≥35 мм рт. ст. – час прискорення систолічного потоку >100 мс

доплерографія (CW) може дати уявлення про наявність зворотного потоку, але треба бути обережним, щоб не сплутати його з потоком через аортальний клапан. Кольорова доплерографія допомагає виявити, чи зворотний потік виникає на самому протезі, чи поза його кільцем (парапротезна недостатність).

Ступінь мітральної протезної й парапротезної регургітації оцінюють найчастіше напівкількісним методом за відношенням максимальної площі регургітаційного струменя в лівому передсерді (ЛП) до площі перетину ЛП: легкий ступінь – <20%; середній ступінь – 20-40%; тяжкий ступінь – >40%. Це простий, однак досить часто неточний спосіб. Загалом оцінку клапанної протезної недостатності здійснюють за тими самими принципами, що й у разі нативних клапанів [22]. Основні кількісні доплерівські показники мітральної протезної недостатності представлено в таблиці 2. Проте нині не маємо достатньо переконливих даних, які впевнено засвідчували би точність різних кількісних ЕхоКГ-показників у контексті клапанних протезів, зокрема таких як ЕОА регургітації, ширина регургітаційного струменя чи «vena contracta», а також розраховані регургітаційні об'єми [23]. Ось чому доцільно використовувати багато різних параметрів, а не якийсь один або два, трактуючи їх порівняно з клінічними проявами.

У літературі трапляється чимало повідомлень про те, що 3D-ЕхоКГ має переваги перед двовимірним способом у виявленні мітральних біяклапанних фістул і регургітаційних струменів, забезпечуючи лікаря надійною інформацією щодо точного розміщення патологічних отворів і кількісно оцінюючи розміри шпаринок та їхні обриси [24, 25].

Основні ЕхоКГ-показники, що вказують на тяжкість аортальної клапанної протезної обструкції, наведено в таблиці 3.

Аортальну протезну й парапротезну регургітацію часто оцінюють за відношенням проксимальної ширини струменя регургітації до ширини вихідного відділу ЛШ на тому самому рівні: легкий ступінь – 1-24%; помірний ступінь – 25-46%; помірно тяжкий ступінь – 47-64%; тяжкий ступінь – >65%. Зворотний потік через протез аортального клапана може бути добре видно в режимі колір-доплер при перетині по короткій осі на рівні вихідного тракту ЛШ. Візуалізація шийки зворотного потоку по короткій осі дає можливість визначити поперечну площину паравальвулярної регургітації в її найвужчому місці. Довжина шийки регургітаційного потоку, що становить <10% від периметру шовного кільця чи клапанного стента, відповідає легкому ступеню, 10-20% – помірному, а >20% – тяжкому

зворотному потоку. Хитання чи коливання протеза, які видно на двовимірному зображенні, зазвичай відповідають відходженню кільця протеза більш ніж на 40% [26, 27]. У разі множинних зворотних струменів оцінка тяжкості загального об'єму регургітації є непростим завданням. Рекомендовані доплерівські параметри, котрі переважно застосовують із метою визначення тяжкості аортальної клапанної недостатності, наведено в таблиці 4.

Найпоширенішим недоліком імплантованого через катетер протеза аортального клапана є виникнення потоків регургітації. Насамперед паравальвулярне протікання може бути наслідком неповного прилягання клапанного протеза до аортального кільця. А черезклапанний зворотний потік може статися внаслідок обмеження рухомості стулок протеза чи їх руйнування, а також унаслідок неправильно підбраного розміру чи перерозтягнення клапанного протеза під час імплантації. Якщо протез був імплантований занадто низько в аортальну позицію, то може розвинутися особлива форма регургітації, котру називають надмуфтовою (supraskirtal) [28-31].

Досить частою причиною дисфункції протезованих клапанів серця є інфекційний ендокардит (рис. 3). Його основними ЕхоКГ-проявами є такі: вегетації та тромби на структурах протеза, відходження кільця протеза від фіброзного кільця клапана, абсцеси, псевдоаневризми, фістули й перивальвулярна (параклапанна) регургітація [32, 33]. Треба мати на увазі, що незначна перивальвулярна недостатність досить часто трапляється й за відсутності ендокардиту. У разі дисфункції протезованого аортального клапана внаслідок інфекційного ендокардиту об'ємні ураження (тромби й вегетації) за допомогою черезстравохідної ЕхоКГ вдається візуалізувати більш ніж у 90% випадків, тоді як за допомогою трансторакального методу – лише в 40% [34-36].

Іншою причиною дисфункції клапанних протезів є розростання пануса. Панус – сполучнотканинний валік, який наростає на отвір протезованого клапана, поступово його перекриваючи [1, 37]. З патологічного погляду це – хронічний запальний процес; клінічні прояви обструкції отвору, що повільно прогресує, наростають поступово, а виражені симптоми з'являються пізно й нагадують тромбоз. Правильна діагностика пануса має важливе значення для вибору методу лікування дисфункції клапанного протеза, адже тромбоз піддається дії фібринолітичних засобів, тоді як на панус фібринолітики не впливають [38]. Здебільшого виявити панус вдається, провівши черезстравохідне обстеження (рис. 4). Згідно з опублікованими даними в різних серіях спостережень, частота цього ускладнення становить 1,6-2%. Панус розвивається винятково на механічних протезах, частіше в аортальній позиції [39, 40].

Стеноз протезованого трикуспідального клапана можна запідозрити в разі виявлення морфологічних змін і обмеженої рухомості його стулок у поєднанні з такими показниками: пікова швидкість трансвальвулярного потоку >1,7 м/с, середній градієнт тиску >6 мм рт. ст., час напівпадіння тиску >230 мс [41].

У переважній більшості випадків клапан легеневої артерії замінюють у педіатричних пацієнтів із вродженими вадами серця. Зазвичай із цією метою хірурги використовують різні гомо- й гетерографти. Коли ж виникає стеноз протезованого клапана, то за допомогою ЕхоКГ вдається виявити значне потовщення й різке зменшення рухомості стулок, високу черезклапанну пікову швидкість, пригнічення функції правого шлуночка та значно підвищений тиск у ньому. Якщо ж

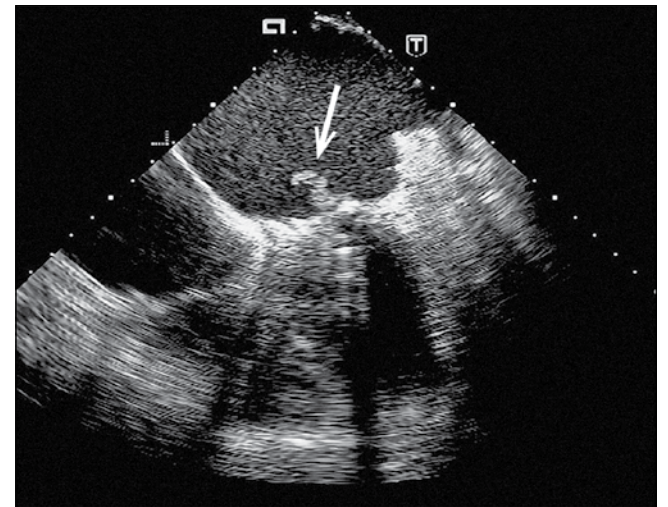


Рис. 3. Довга вегетація (вказує стрілка), приєднана до передсердної поверхні протеза мітрального клапана, виявлена під час черезстравохідного обстеження

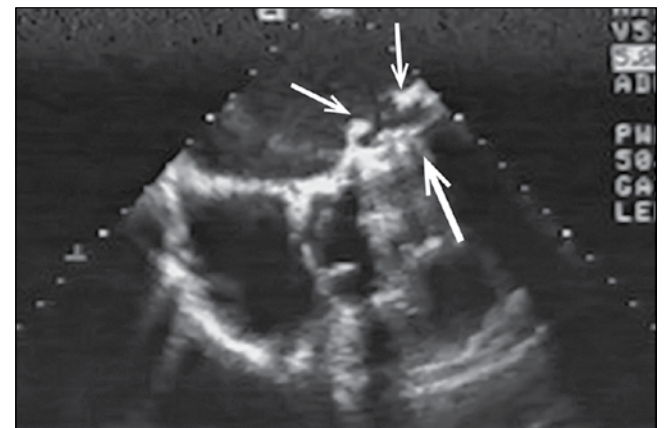


Рис. 4. Сформований панус на передсердній поверхні протеза мітрального клапана (короткі стрілки), який вдалося візуалізувати методом черезстравохідної ЕхоКГ. Частково відкритий замикальний елемент блокований тромбом (довга стрілка)

виникає тяжка недостатність протезованого клапана легеневої артерії, то крім широкого регургітаційного потоку вдається виявити ознаки об'ємного перевантаження правого шлуночка [15].

У хворого з протезованим аортальним клапаном високий піковий систолічний градієнт тиску на ньому може свідчити про невідповідність розмірів протеза величині серцевого викиду (занадто малий діаметр протеза – patient-prosthesis mismatch, PPM). У цих випадках черезстравохідна ЕхоКГ дає змогу з'ясувати, що сам протез функціонує звичайно й немає ознак його тромбування, наростання пануса чи інфекційного ураження. Показником, який свідчить про PPM, є індексована ЕОА (розрахована ЕОА протеза, поділена на площу поверхні тіла хворого). Значення індексованої ЕОА <0,6 см²/м² у випадку протезованого аортального клапана й <0,9 см²/м² у випадку мітрального клапана свідчить про тяжку протезну невідповідність [42, 43].

У хворих із вузьким діаметром висхідної аорти (<3 см) помірно підвищений градієнт тиску, визначений доплерівським методом, може бути пояснений феноменом відновлення тиску (pressure recovery phenomenon) [44]. Насправді загальний градієнт тиску в таких випадках є нижчим, і це вдається підтвердити, якщо підрахувати індекс втрати енергії [45]. Саме тому в осіб із вузькою аортою можна хибно запідозрити стеноз протезованого аортального клапана [46].

Погіршення клінічного стану хворого з протезованим клапаном серця може статися не лише через дисфункцію протеза, а й унаслідок інших серцевих причин. Тому ЕхоКГ-обстеження хворого з клапанним протезом має включати оцінювання нативних клапанів, розмірів камер серця, функції шлуночків, тиску в легеневій артерії, наявності тромбозу ЛП і рідини в порожнині перикарда.

Черезстравохідна ЕхоКГ показана в усіх випадках, коли є підозра на дисфункцію клапанного протеза. Цей метод є високочутливим у виявленні малих тромбів і вегетацій, окрім того, за його допомогою вдається добре локалізувати регургітаційні струмені й ліпше оцінити тяжкість регургітації [47].

Отже, комбінована ЕхоКГ-оцінка протезованих клапанів включає:

- 1) двовимірне обстеження, котре хоч і не дає достатньої інформації, але добре показує відрив протеза;
- 2) спектральне доплерівське обстеження, що дає можливість визначити градієнти тиску при стенозуванні (тромби, панус, великі вегетації) та розрахувати ЕОА;
- 3) кольорову доплерографію, що допомагає виявити клапанну й параклапанну регургітацію;
- 4) черезстравохідну ЕхоКГ, яка є особливо цінним методом, що дає змогу з високою чутливістю візуалізувати тромби, вегетації, панус і регургітаційні струмені.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття надрукована в журналі «Серцева недостатність та коморбідні стани», № 1, 2018.

Таблиця 4. Доплерівські параметри тяжкості клапанної аортальної протезної недостатності [15, 47]

Параметри	Легкий ступінь	Помірний ступінь	Тяжкий ступінь
Ширина струменя при центральних струменях (% від діаметра LVO): кольорова доплерографія	Вузький (≤25%)	Проміжний (26-64%)	Широкий (≥65%)
Щільність струменя: CW Doppler	Неповний або слабкий	Щільний	Щільний
Ступінь сповільнення потоку (PHT, мс): CW Doppler	Пологий (>500)	По-різному (200-500)	Крутий (<200)
Потік у вихідному тракту ЛШ (LVO) порівняно з потоком у легеневій артерії: PW Doppler	Дещо більший	Проміжний	Значно підвищений
Зворотний діастолічний потік низхідній аорті: PW Doppler	Відсутній або короткий у ранній діастолі	Проміжний	Виразений, голодіастолічний
Кількісні показники			
Регургітаційний об'єм (мл/удар)	<30	30-59	≥60
Регургітаційна фракція (%)	<30	30-49	≥50

Ю.М. Сіренко, д. мед. н., професор,
О.О. Торбас, к. мед. н., ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Строндекс — сублінгвальна рідка форма силденафілу в лікуванні пацієнтів із легеневою гіпертензією



Ю.М. Сіренко



О.О. Торбас

Вступ

Останніми роками дедалі більше світових експертів у галузі кардіології почали звертати увагу на проблему ведення пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ). Тривалий час це захворювання вважалося вкрай рідкісним, адже під цим поняттям розуміли виключно ідіопатичну легеневу гіпертензію — патологію, що належить до низки орфанних захворювань і призводить до значної інвалідизації пацієнтів, характеризується прогресивним перебігом і обов'язково потребує призначення специфічної терапії (інгібітори фосфодіестерази-5 (ФДЕ-5), антагоністи ендотелінових рецепторів, агоністи простагліцинових рецепторів) якомога раніше від моменту встановлення діагнозу. Ефективність такої терапії була перевірена в багатьох довготривалих дослідженнях, де було показано, що препарати специфічної терапії, зокрема силденафіл, достовірно покращують прогноз і виживання в пацієнтів із ЛАГ [2].

Новітні фундаментальні дослідження продемонстрували весь каскад патогенетичних змін, який відбувається в артеріях малого кола кровообігу в пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ. Окрім цього було встановлено, що є ціла низка захворювань, здатних у своєму перебігу задіювати схожі ланки патогенезу та згодом призводити до таких самих структурних змін артерій [9]. На більше, в багатьох дослідженнях було доведено, що в таких пацієнтів призначення специфічної терапії також здатне покращити прогноз [7].

Ці нові результати стали передумовою до систематичного перегляду й оприлюднення 2015 року експертами Європейського товариства кардіологів рекомендацій із легеневої гіпертензії [3]. Цей документ дав змогу значно розширити показання до призначення специфічної терапії, що, у свою чергу, зумовило збільшення кількості пацієнтів, яким показана пожиттєва специфічна терапія. І нещодавні реєстрові дослідження підтвердили, що частка таких пацієнтів у популяції кардіологічних хворих неабияк [5, 8].

Одним із найбільш вивчених препаратів для лікування ЛАГ є перший інгібітор ФДЕ-5 — силденафіл. За даними численних реєстрів [2, 8] хворих на ЛАГ, силденафіл є препаратом вибору для лікування більшості таких пацієнтів.

На жаль, у реальній клінічній практиці лікарі, обираючи препарати для лікування, мають зважати на вартість такої терапії для пацієнтів, адже, на відміну від антигіпертензивних препаратів, ціна не лише брендівих, а й генеричних форм силденафілу залишається надзвичайно високою, що негативно впливає на прихильність пацієнтів до терапії, тим паче коли доводиться купувати ліки за власні кошти.

У багатьох країнах, і в Україні також, обов'язок забезпечити цю когорту пацієнтів специфічною терапією взяла на себе держава. Проте розроблення вітчизняних генериків силденафілу, доступних за ціною й зіставних за якістю, дала би змогу послабити економічний тягар, який лежить на вітчизняній системі охорони здоров'я, й забезпечити адекватне лікування набагато більшої кількості пацієнтів.

Метою дослідження було довести еквівалентність терапевтичного ефекту препарату вітчизняного виробництва Строндекс (ТОВ НВФ «Мікрохім», м. Рубіжне) — рідкої сублінгвальної форми силденафілу у хворих на ЛАГ ефектові силденафілу імпортного виробництва.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 30 стабільних пацієнтів із ЛАГ, які звернулися по експертно-консультативну допомогу до референтного центру з легеневої гіпертензії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України». Усі вони протягом ≥ 3 міс отримували терапію силденафілом.

Критеріями включення були підтверджена ЛАГ, за якої показано призначення специфічної терапії [1], та відсутність критеріїв виключення, а саме: тяжкого перебігу основного захворювання, що потребувало би призначення комбінованої терапії; декомпенсації недостатності кровообігу; наявності будь-якого клінічно значущого супутнього захворювання, здатного вплинути на результати терапії.

Протокол дослідження наведено в таблиці 1. Період спостереження становив 6 міс, у ході якого було заплановано 3 візити: 1-й візит — скринінг, 2-й — через 3 міс терапії, 3-й — фінальний, через 6 міс від початку лікування. Повний період спостереження пройшли 26 пацієнтів, їхні дані увійшли в остаточний аналіз. 4 пацієнти не з'явилися на фінальний візит, однак повідомили про свій стан по телефону. Отже, в дослідженні не було втрачених хворих.

Оцінювання ефективності лікування

Усім пацієнтам на початку й на кожному візиті дослідження здійснювали фізикальний огляд, збір скарг та анамнезу хвороби, оцінку супутньої терапії, комплаєнсу й наявності побічних ефектів.

Вимірювання офісного систолічного (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ) і частоти серцевих скорочень (ЧСС) здійснювали в положенні пацієнта сидячи, після 10 хв спокою, 3 рази з інтервалом в 1 хв, і надалі визначали середню величину з останніх двох послідовних вимірювань.

Тест із 6-хвилинною ходьбою на початку й наприкінці періоду спостереження виконували згідно зі стандартизованою процедурою з визначенням САТ, ДАТ, ЧСС і сатурації артеріальної крові (SpO_2) до та після навантаження, оцінки ступеня задишки та кількості пройдених метрів.

Лабораторні дослідження рівнів N-термінального натрійуретичного пропептиду (NTpro-BNP), тиреотропного гормону (ТТГ) крові та концентрації феритину плазми крові, рекомендовані Європейським товариством кардіологів [3], проводили всім пацієнтам до та після 6-місячного періоду лікування. Збір зразків крові виконувався вранці натще.

Ехокардіографію (ЕхоКГ) виконували на початку та наприкінці періоду спостереження згідно зі стандартизованим протоколом за допомогою методів, затверджених чинними протоколами Американського товариства ехокардіографії та Європейського товариства серцево-судинної візуалізації [3, 4, 6].

Для оцінювання стану артерій великого кола кровообігу визначали індекс САВІ (cardio-ankle vascular index) і голілково-плечовий індекс (ГПІ) за допомогою прилада VaSera 1500 (Fukuda Denshi, Японія).

Методи лікування

Усі пацієнти до початку дослідження отримували специфічну терапію генеричним силденафілом імпортного виробництва. Усім пацієнтам на 1-му візиті замість цього було призначено препарат Строндекс у дозі 25 мг 3 рази на добу, котра є найбільш доведеною й затвердженою в протоколах ведення пацієнтів із ЛАГ (1 доза препарату сублінгвально еквівалентна близько 20 мг таблетованого силденафілу). Іншу терапію ЛАГ і супутнє лікування, якщо пацієнт таке приймав, не відмінляли.

Статистичний аналіз даних

Статистичний аналіз даних було виконано за допомогою пакета програмного забезпечення IBM SPSS Statistics 25.0. Середні величини для загальної популяції було підраховано за допомогою визначення середньої величини з визначенням стандартної похибки середньої величини. Для оцінки достовірності динаміки показників був використаний метод t-тесту для парних вибірок із визначенням середньої величини та її похибки в парних спостереженнях і аналізу достовірності p (тобто з урахуванням результатів лише тих пацієнтів, у яких були показники на момент включення й на фінальному візиті). Достовірним вважали значення $p < 0,05$.

Результати

Для того щоби встановити структуру утвореної вибірки пацієнтів, ми оцінили частоту основних клінічних показників, ускладнень і кількості призначеної раніше терапії. Структуру вибірки пацієнтів, яких включили в дослідження, наведено в таблиці 2.

Таблиця 1. Протокол дослідження

Процедура	1-й візит	2-й візит	3-й візит
Оцінка загального стану, прихильності до терапії, наявності побічних ефектів	+	+	+
Вимірювання офісних САТ, ДАТ і ЧСС	+	+	+
Тест із 6-хвилинною ходьбою	+	+	+
Лабораторне визначення рівня NT-проBNP	+		+
Лабораторне визначення рівня ТТГ	+		+
Лабораторне визначення концентрації феритину крові	+		+
ЕхоКГ	+		+
Вимірювання САВІ	+		+
Вимірювання ГПІ	+		+

Таблиця 2. Частотні характеристики вихідних показників пацієнтів (n=30)

Показник	Частота, % (n)
Стать, чоловіки/жінки	23,3 (7) 76,7 (23)
Висока ймовірність ЛАГ за даними ЕхоКГ	100 (30)
Ідіопатична ЛАГ	13,3 (4)
ЛАГ, асоційована з портальною гіпертензією	3,3 (1)
ЛАГ, асоційована з вродженими вадами серця	70 (21)
Хронічна тромбоемболічна ЛАГ	13,3 (4)
Ступінь ЛАГ	
I	6,7 (2)
II	13,3 (4)
III	80 (24)
ФК за визначенням ВООЗ	
I	3,3 (1)
II	30 (9)
III	63,3 (19)
IV	3,3 (1)
Стадія серцевої недостатності за класифікацією Стражеска – Василенка	
I	3,3 (1)
II a	10 (3)
II b	0 (0)
III	0 (0)
Асцит	3,3
Хронічне обструктивне захворювання легень	6,7
Синдром нічного апное	3,3
Залізодефіцитна анемія	56,7
Доведене тромбування вен нижніх кінцівок	10
Кровотечі в анамнезі (кровохаркання)	3,3
Синкопальні стани в анамнезі	6,7
До моменту включення приймали	
Силденафіл	93,3
Ілопрост інгаляційно (перорально)	6,7
Блокатори кальцієвих каналів	3,3
Петльові діуретики	46,7
Спіронолактон	93,3
Серцеві глікозиди	6,7
β -адреноблокатори	26,7
Антикоагулянти (з них – нові антикоагулянти)	46,7 (6,7)
Киснева терапія	63,3

Примітки. ФК – функціональний клас; ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я.

Індивідуальний підхід до лікування АГ



Ефективний контроль АГ та захист нирок

Ефективна комбінація амлодипіна і раміприла в 1 капсулі^{2,3}



Можна застосовувати при цукровому діабеті та метаболічному синдромі



Європейська якість



Застосовується 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

* Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Рамі Сандоз® та Сумілар.

1. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet, 2000; 355(9200): 253-259. 2. Miranda ND et al.. The assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril (ATAR) study. Clin. Ther. 2008; 30(9): 1618-28. 3. Мається на увазі МНН діючої речовини.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рамі Сандоз® (Ramipril). Діюча речовина: 1 таблетка містить раміприлу 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг. Лікарська форма. Таблетки. Категорія відпуску. За рецептом. Фармакотерапевтична група. Код АТХ C09A A05. Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та летальності у пацієнтів з: вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу; цукровим діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику; виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії; виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії, у пацієнтів, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику; виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії ≥ 3 г/добу. Лікування серцевої недостатності, що супроводжується клінічними проявами. Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більше ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда. РП Рамі Сандоз® UA/11299/01/03.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Сумілар (Ramipril and amlodipine). Діюча речовина: амлодипіну бесилат, раміприл (5 мг/5 мг; 10 мг/10 мг; 10 мг/5 мг; 5 мг/10 мг); допоміжні речовини. Лікарська форма. Капсули тверді. Категорія відпуску. За рецептом. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Інгібітори АПФ в комбінації з антагоністами кальцію. Раміприл та амлодипін. Код АТХ C09B B07. Показання. Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких належним чином контролюється окремими препаратами, що призначаються одночасно у тій же дозі, що в комбінації, але у вигляді окремих таблеток. РП Сумілар № UA/15319/01/01; № UA/15320/01/01; № UA/15318/01/01; № UA/15319/01/02. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції, в тому числі серйозні. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. 3-05-КРД-ПЕЦ-0218.

SANDOZ A Novartis Division

Преимущества фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в лечении фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией

14-15 марта в г. Виннице состоялась конференция для практических врачей под названием «Терапия-2018: достижения и перспективы», на которой были рассмотрены актуальные вопросы пульмонологии, кардиологии, ревматологии, гастроэнтерологии и другие аспекты терапии с прицелом на врачей общей практики – семейной медицины.



Доклад старшего научного сотрудника отдела нарушений ритма и проводимости сердца ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), кандидата медицин-

ских наук Елены Николаевны Романовой был посвящен особенностям ведения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и фибрилляцией предсердий (ФП).

Согласно современным рекомендациям внеплановый скрининг ФП рекомендован для пациентов старше 65 лет путем определения пульса или регистрации электрокардиограммы – ЭКГ (класс рекомендации I, уровень доказательств B). У пациентов с транзиторной ишемической атакой или ишемическим инсультом скрининг ФП рекомендовано проводить путем анализа ЭКГ длительностью не менее 72 ч (I, B). Рекомендуется также анализировать записи кардиостимуляторов и имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов для определения высокочастотных предсердных эпизодов (АНРЕ). Пациенты с зафиксированными АНРЕ должны подвергнуться ЭКГ-мониторингу для фиксации ФП до инициации терапии (I, B). У пациентов, перенесших инсульт, дополнительный неинвазивный ЭКГ-мониторинг или мониторинг с помощью инвазивных loop-рекордеров позволяет выявить так называемую немую ФП (IIa, B). Систематический ЭКГ-скрининг помогает задокументировать ФП у пациентов старше 75 лет или имеющих высокий риск развития инсульта (IIb, B).

Диагностический поиск у больных с ФП предусматривает не только специфические методы (трансторакальная эхокардиография, длительный мониторинг ЭКГ), но и полное кардиоваскулярное обследование, включающее анализ истории болезни, тщательное клиническое обследование, оценку сопутствующих условий. Такое обследование рекомендовано всем больным с ФП.

ФП и АГ

АГ, широко распространенная в популяции, является причиной развития 70% случаев ФП. Согласно The Framingham Heart Study наличие АГ увеличивает частоту развития ФП в 1,4 раза у женщин и в 1,5 раза у мужчин (E.J. Benjamin et al., 1994; W.B. Kannel et al., 1998). В свою очередь, наличие ФП утраивает риск возникновения инсульта у больных АГ (K. Wachtell et al., 2005).

Согласно данным реестра GARFIELD обобщенный портрет больного с впервые возникшей ФП характеризуется несколькими признаками: возраст старше 60 лет; АГ (в 78% случаев); у каждого пятого – сердечная недостаточность (СН), ишемическая болезнь сердца или сахарный диабет; каждый десятый перенес инсульт; средний балл по CHA₂DS₂-VASc – 3,2±1,6. Эти данные подчеркивают важную роль АГ в патогенезе аритмий и значение эффективного контроля уровня артериального давления (АД) в их профилактике.

Некоторые лекарственные средства могут применяться с двумя целями одновременно: для снижения АД и предотвращения ФП. В частности, рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению ФП (2016) указывают, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) / блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и β-адреноблокаторы (БАБ) должны быть назначены для предотвращения развития нового эпизода ФП у пациентов с СН и сниженной фракцией выброса. ИАПФ/БРА также показаны для профилактики ФП у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ). Предшествующее применение ИАПФ/БРА может быть использовано у пациентов с персистирующей формой ФП перед проведением электрической кардиоверсии на фоне антиаритмической терапии.

Монотерапия АГ обладает несколькими недостатками. Тем не менее 33% врачей никогда не начинают лечение с комбинированной терапии, хотя этот подход считается стандартным для больных высокого сердечно-сосудистого риска с 2003 г. Страх перед большим количеством препаратов ограничивает желание врача усилить терапию, а пациентам психологически тяжелее принимать большое количество таблеток, в связи с чем снижается приверженность к терапии. В то же время при назначении комбинаций препаратов целевых цифр АД достигают 80% больных, а в условиях монотерапии – до 50%. Особенно четко прослеживаются преимущества комбинированной антигипертензивной терапии в достижении целевых уровней АД при наличии у пациентов с АГ коморбидных состояний. В среднем дополнительное снижение АД на фоне присоединения другого препарата в пять раз больше, чем при двукратном увеличении дозы первого препарата. Согласно рекомендациям Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов при исходном АД >160/100 мм рт. ст. показано назначение двух и более антигипертензивных препаратов уже на первых этапах лечения. Пять

больших рандомизированных исследований (SHEP, ALLHAT, HOT, INVEST, LIFE) с участием 98 тыс. пациентов показали преимущества комбинированной терапии: 45-90% пациентов достигли целевых уровней АД только при условии приема нескольких антигипертензивных средств.

В большинстве ситуаций антигипертензивные комбинации включают два или три препарата первой линии терапии. Взгляды на оптимальные сочетания антигипертензивных лекарственных средств неоднократно менялись (рис. 1). Эффекты различных антигипертензивных комбинаций сравнивались в клинических исследованиях. Показано,

ИАПФ, кроме выраженного антигипертензивного действия, обладают собственным антиаритмическим эффектом, механизмы которого включают влияние на внутрисердечную гемодинамику и обмен электролитов; снижение уровня симпатического воздействия; снижение повышенной эктопической активности миокарда.

Рамиприл – один из лучших и наиболее изученных представителей своей группы, который называют «эталонным» ИАПФ. Согласно данным исследования HOPE (n=9297) рамиприл в дозе 10 мг/сут на протяжении 4-6 лет наблюдения снижал сердечно-сосудистую смертность на 22% по сравнению с плацебо. В свою очередь, преимуществами АК амлодипина, подтвердившего свою антигипертензивную и органопротекторную эффективность в исследованиях ALLHAT, ASCOT, VALUE и CAMELOT,

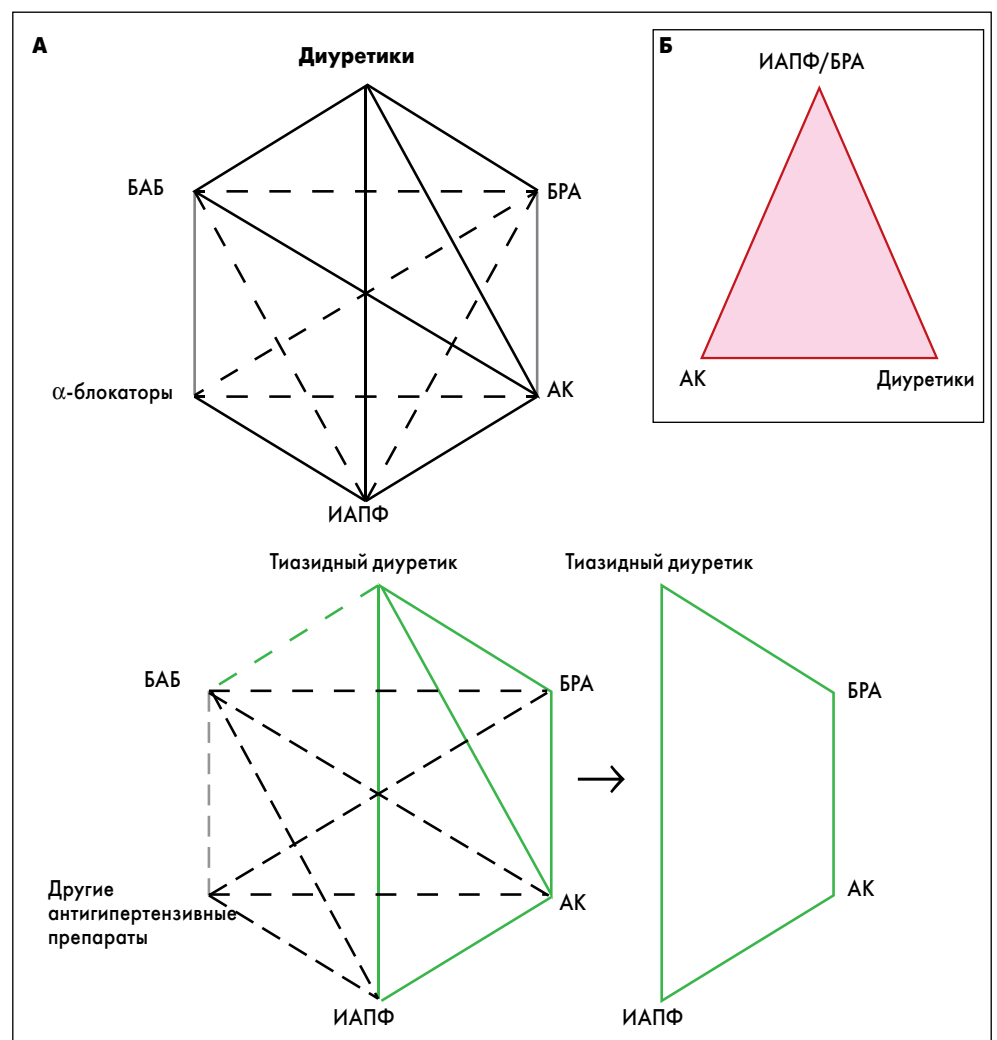


Рис. 1. Комбинации антигипертензивных препаратов: А – от «алмаза» к «трапеции»; Б – от «трапеции» к «треугольнику»

что комбинация антагониста кальция (АК) с ИАПФ обеспечивает значительные преимущества в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений. Эти преимущества реализовываются за счет уникальных эффектов каждого компонента данной комбинации. Согласно P. Verdecchia и соавт. (2005), проанализировавшим 28 исследований с участием 179 122 пациентов, АК более выражено снижает риск развития инсульта по сравнению с ИАПФ.

являются длительное антигипертензивное действие (период полувыведения – 50 ч), мощный антигипертензивный эффект, снижение риска развития инсульта, уменьшение вариабельности АД, возможность комбинирования с любым другим антигипертензивным средством. Характеристики амлодипина и рамиприла представлены в таблице 1.

Продолжение на стр. 32.

Преимущества фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в лечении фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией

Продолжение. Начало на стр. 31.

	Рамиприл	Амлодипин
$C_{max}/T_{полувыведения}$	2 / 24 ч	6 / 50 ч
Биодоступность, %	45	64-80
Максимальная разовая доза, мг	10	10
Пути выведения: печень/почки, %	40/60	90/10
Влияние приема пищи на биодоступность	Отсутствует	Отсутствует
Кратность приема	1 р/сут	1 р/сут

Амлодипин	Рамиприл
5 мг	5 мг
5 мг	10 мг
10 мг	5 мг
10 мг	10 мг

На украинском рынке зарегистрирована фиксированная комбинация (ФК) рамиприла и амлодипина с различным сочетанием доз компонентов – препарат Сумилар («Сандоз Фармасьютикалс», Словения) (табл. 2).

Высокая эффективность и хорошая переносимость комбинации амлодипин + рамиприл продемонстрированы в исследовании АТАR. Важно, что основной причиной отмены амлодипина являются отеки, которые успешно предупреждает рамиприл (частота развития отека при монотерапии амлодипином – 18,7%, при назначении амлодипина с рамиприлом – 7,6%). Подобные результаты обусловлены способностью блокаторов ренин-ангиотензиновой системы – РАС (рамиприл)

расширять выносящую артериолу почечного клубочка (рис. 2).

Важно, что ИАПФ/БРА с большей эффективностью снижают уровень микроальбуминурии, чем другие представители антигипертензивных препаратов. Поэтому для пациентов с АГ и нефропатией рациональной является стратегия комбинированной терапии на основе ИАПФ/БРА в сочетании с другим классом антигипертензивных препаратов. В ходе исследования RAMONA был продемонстрирован значительный нефропротекторный потенциал ФК рамиприла и амлодипина, что позволяет рекомендовать Сумилар для лечения больных АГ с хронической почечной недостаточностью.

Органопротекторное действие комбинации ИАПФ с АК также включает профилактику и замедление ремоделирования сосудов, а также уменьшение выраженности эндотелиальной дисфункции.

Некоторые аспекты антиаритмической терапии

Контроль ритма позволяет уменьшить выраженность симптомов у пациентов с ФП. Сохранению синусового ритма будет способствовать модификация факторов сердечно-сосудистого риска и влияние на пусковые механизмы ФП. За исключением ФП, ассоциированной с гемодинамической нестабильностью, выбор между электрической и фармакологической кардиоверсией должен зависеть от совместного решения пациента и врача. Электрическая кардиоверсия при ФП рекомендуется пациентам с острой гемодинамической нестабильностью для восстановления сердечной деятельности. Кардиоверсия при ФП (как электрическая, так и фармакологическая) рекомендованы симптомным пациентам с персистирующей или длительно персистирующей ФП как часть терапии контроля ритма. Предварительная терапия амиодароном, флекаинидом, ибутилидом или

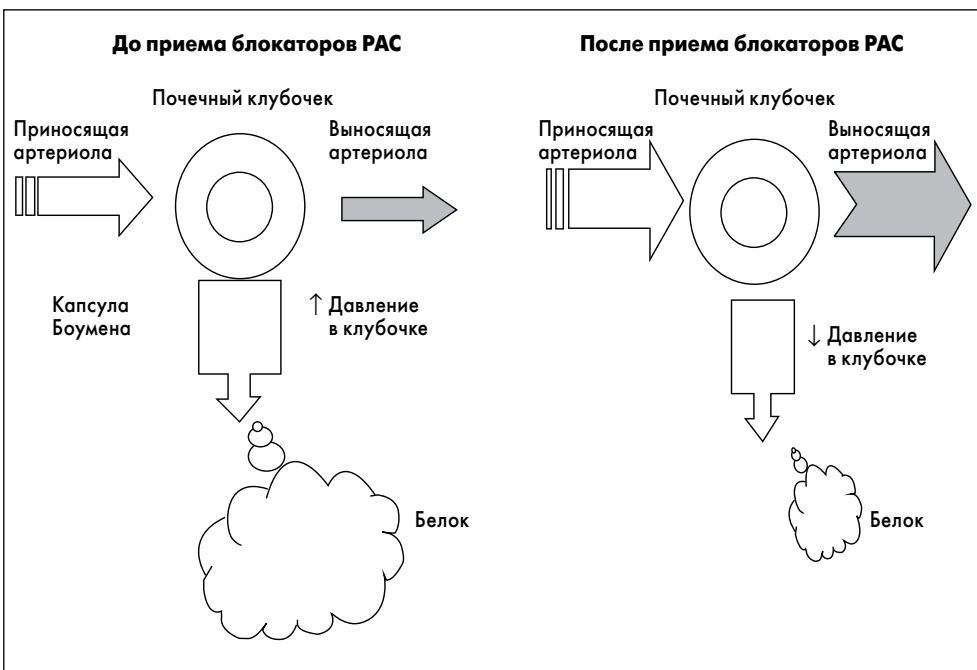


Рис. 2. Влияние блокаторов РАС на внутривисочечную гемодинамику

пропафеноном может быть рекомендована для повышения эффективности электрической кардиоверсии и профилактики рецидивов ФП.

В отношении антиаритмической терапии при ФП существует несколько четких рекомендаций.

У пациентов без ишемического или структурного поражения сердца для фармакологической кардиоверсии новых эпизодов ФП рекомендованы флекаинид, пропафенон или вернакалант.

У некоторых пациентов с недавно возникшей ФП и без выраженных структурных или ишемических заболеваний сердца единичная пероральная доза флекаинида или пропафенона (стратегия «таблетка в кармане») может быть рекомендована пациентам для кардиоверсии

на отечественном фармацевтическом рынке присутствует Флекаинид Сандоз® («Сандоз Фармасьютикалс», Словения). По результатам исследований, пероральные препараты пропафенона (450-600 мг) или флекаинида (200-300 мг) могут безопасно (0,18%, 1/569 эпизодов конверсии в трепетание предсердий с быстрым проведением импульса) и эффективно (94%, 534/569 эпизодов конверсии в синусовый ритм) приниматься пациентами в амбулаторных условиях. Перед использованием этого подхода необходимо тщательно оценить показания и противопоказания и применить препарат в условиях стационара. Возможно также сочетание флекаинида с БАБ. Есть данные об увеличении выживаемости пациентов на такой терапии (рис. 3).

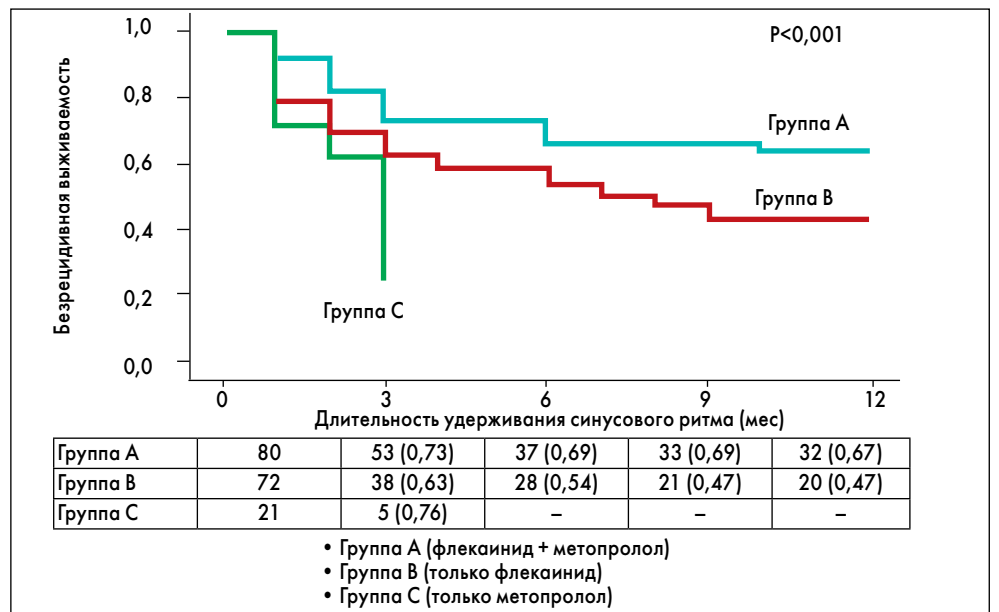


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость пациентов с ФП в течение 12 мес наблюдения при разных подходах к антиаритмической терапии



Рис. 4. Риски, связанные с применением антиаритмических средств

после оценки безопасности. Подход «таблетка в кармане» (pill-in-the-pocket) может использоваться у отдельных больных с выраженной симптоматикой и нечастыми (от 1 раза в месяц до 1 раза в год) эпизодами ФП.

У пациентов с ишемическим и/или структурным изменением сердца для кардиоверсии при ФП рекомендован амиодарон. Как альтернатива может применяться вернакалант.

Термин «без органического поражения сердца» предполагает отсутствие Q-инфаркта миокарда в анамнезе; гипертрофической или дилатационной кардиомиопатии; застойной/прогрессирующей СН и стадии СН более IIА; врожденных или ревматических пороков сердца; выраженной гипертрофии ЛЖ (толщина одной из стенок ≥ 14 мм); а также фракцию выброса ЛЖ $> 45\%$. АГ, хронические формы ишемической болезни сердца не являются противопоказаниями к назначению антиаритмических препаратов I класса, если не приводят к указанным выше изменениям.

Флекаинид применяется в Европе с 1982 г. В то время этот препарат не был зарегистрирован в Украине, но был доступен благодаря гуманитарной помощи до 1996 г. На данный момент

Следует помнить, что антиаритмические препараты обладают проаритмогенным потенциалом (рис. 4). Предотвратить подобный эффект можно путем тщательного подбора пациентов для антиаритмической терапии в соответствии с современными рекомендациями.

Таким образом, у пациентов с ФП одним из главных факторов, предшествующих развитию аритмии, выступает АГ. Коррекция АГ с помощью комбинированных препаратов позволяет не только снизить уровень АД, но и предупреждать сердечно-сосудистые события и развитие новых эпизодов ФП. Комбинация рамиприла и амлодипина показала высокую эффективность и отличную переносимость в клинических исследованиях. У пациентов с выраженной симптоматикой и нечастыми эпизодами ФП можно проводить лечение по методу «таблетка в кармане» с помощью флекаинида (Флекаинид Сандоз®). Флекаинид также применяется для фармакологической кардиоверсии при новых эпизодах ФП у пациентов без ишемического или структурного поражения сердца.

Подготовила Лариса Стрільчук

Информация для специалистов сферы здравоохранения.

3-13-КРД-РЕЦ-0318

И.И. Князькова, д. мед. н., профессор, кафедра клинической фармакологии
Харьковского национального медицинского университета

Стресс и когнитивные нарушения

Важной медицинской и социальной проблемой современности является существенное увеличение числа пациентов с когнитивными нарушениями (КН). Часто это связано с тяжелой инвалидизацией больных, выраженным снижением качества жизни самих пациентов и ухаживающих за ними родственников [1]. Основными факторами развития КН являются наследственная предрасположенность, стрессы, расстройства мозгового кровообращения различного генеза, использование нейропсихотропных средств, а также соматические и эндокринные заболевания [2]. Доказано, что к развитию когнитивного дефицита приводит хроническое сосудистое поражение мозга, обусловленное атеросклерозом, артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом, нарушениями сердечного ритма и др. [3]. Так, в ряде крупных эпидемиологических исследований [4-7] доказана роль АГ в формировании КН.

У пациентов с АГ отмечаются более низкие показатели когнитивных функций по результатам всех нейропсихологических тестов: время реакции, пространственная и зрительная память, непосредственное и отсроченное воспроизведение запоминаемых слов, скорость реакции выбора, анализ информации, решение задач, выявление сходств и различий, обобщение, активность, мотивация, программирование действий, умозаключение, произвольное внимание. Установлено, что у 73% пациентов среднего и пожилого возраста с длительностью АГ более 5 лет выявляются КН [8]. Результаты указывают, что после инфаркта миокарда (ИМ) пациенты имеют более высокий риск развития сосудистой деменции [9]. Кроме того, нельзя недооценивать вклад собственно возрастных изменений головного мозга в когнитивную дисфункцию. Более того, в условиях всемирной тенденции к старению населения проблема когнитивного снижения (возраст-ассоциированного состояния) приобретает масштабы социальной катастрофы и продолжает набирать обороты, охватывая пожилое население уже в масштабах пандемии [10].

В современном обществе человек все меньше сталкивается с естественными биологическими стрессорами и все больше испытывает давление психосоциальных факторов, обусловленных экономическими обстоятельствами, информационными технологиями и межличностными конфликтными отношениями, что в условиях низкой стрессоустойчивости может привести к более раннему развитию некоторых заболеваний или прогрессированию уже имеющихся [11]. Так, любой умственный труд и сложная ответственная операторская работа требуют постоянной сосредоточенности. Широкое распространение получил такой вид деятельности, как работа за компьютером, сопряженная с интенсивной когнитивной нагрузкой. Отдельный интерес представляет умственное утомление, вызываемое непрерывной работой, требующей интенсивной когнитивной деятельности, когда развитие сонливости недопустимо или маловероятно, а развитие монотонии подавляется сосредоточением на выполнении задания [12]. Установлено, что умственное утомление приводит к ухудшению функций произвольного внимания, замедляет дискриминацию стимулов и увеличивает время реакции. Кроме того, умственное утомление ухудшает способность к субъективному восприятию своих ошибок и в целом нарушает работу систем реагирования на стимулы [12]. Констатируется, что при воздействии на человека чрезвычайно сильных и значимых факторов (природные катастрофы, террористические акты и др.) возникают психопатологические переживания, эмоциональные расстройства и нарушение когнитивных функций [13]. Все это негативным образом сказывается на повседневной жизни человека и практически всегда требует профессиональной медицинской помощи.

Данные экспериментальных работ свидетельствуют о том, что воздействие стресса в ранние периоды жизни оказывает негативное влияние на когнитивные и поведенческие функции у взрослых животных, что проявляется в виде снижения показателей пространственного обучения и исследовательской активности в отношении нового объекта, а также изменения уровня активности. Так, в ходе исследования Н. Wei и соавт. было показано, что неонатальный стресс приводит к изменению функции гиппокампа, из-за чего снижается способность к обучению [14]. Установлено, что как однократный, так и повторяющийся стресс у беременных самок морских свинок сопровождается повышением секреции глюкокортикоидов. Они проникают через плацентарный барьер к плоду, увеличивая активность фетальной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что ведет к изменению в развитии мозга [15].

В экспериментальном исследовании Я.Г. Разуваевой [16] были изучены особенности влияния алкогольной интоксикации, эмоционального стресса, депривации сна, скополamina и гипоксии на психоэмоциональное состояние животных, когнитивные функции; влияние указанных

патологических состояний на процессы свободно-радикального окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты организма. Установлено, что при алкогольной интоксикации, стрессовых, нейродегенеративных и гипоксических состояниях у животных развивается комплекс поведенческих нарушений, характеризующийся двигательной и эмоциональной заторможенностью, нарушениями когнитивных функций. Этому соответствовало выявление в коре больших полушарий, гиппокампе и мозжечке морфофункциональных изменений, характеризующихся уменьшением количества функционально активных и ростом числа регрессивных форм нейронов (пикнотических, резко гипохромных и «клеток-теней»), явлений сателлитоза и нейронофагии на фоне снижения энергетического потенциала и подавления активности моноаминергических систем головного мозга. Результаты исследования показали, что основными и общими механизмами в повреждающем действии нервной системы при указанных патологических состояниях являются активация свободнорадикального окисления липидов и снижение активности системы антиоксидантной защиты.

Экспериментально [17] установлены различия в механизмах влияния стресса на когнитивные функции животных с разным генотипом и доказана способность стресса вызывать отсроченные КН. Так, у крыс линии Вистар пережитый стресс приводил к снижению эпизодической памяти и плотности нейронов в СА1-области гиппокампа и не влиял на содержание кортикостерона*. В то же время у крыс линии ОХУС, по сравнению с контрольными животными линии Вистар, во всех группах определялся выраженный когнитивный дефицит и снижение плотности нейронов в СА1-области гиппокампа, но дополнительного влияния на этот процесс пережитого стресса не выявлено. Однако именно у этих животных определено повышение уровня базального кортикостерона после воздействия стресса, что является повреждающим фактором в отношении когнитивных функций. В более ранних экспериментальных исследованиях было продемонстрировано негативное воздействие гиперкортизолеми на память [18]. Клинические данные свидетельствуют о том, что повышение уровня кортизола является одним из факторов развития депрессии [19].

Вопросы влияния стрессового состояния у женщин в период беременности на развитие ребенка изучены в ряде исследований. Установлено, что избыточные циркулирующие гормоны стресса (кортизол, кортикотропин) у женщины во время беременности изменяют программирование нейронов плода и в сочетании с генетическими факторами, постнатальной средой и качеством материнского внимания определяют поведение потомства [15]. В ряде клинических исследований были отмечены нарушения поведения и обучения у детей и подростков с посттравматическим стрессовым расстройством [20].

Установлены изменения поведения и психики у людей, переживших экстремальные воздействия. Так, в исследовании Е.О. Шульц [21] было отмечено, что уровень социальной активности личности влияет на особенности переживания экстремальной ситуации людей разных возрастных, половых и профессиональных групп. Люди с высоким уровнем социальной активности, пережившие экстремальные ситуации, обладают более высокой жизнестойкостью и позитивно ориентированы на перспективы жизни и самореализации в будущем. Также установлено, что люди с разным уровнем социальной активности по-разному проявляют стрессоустойчивость в ситуациях реальной угрозы жизни, здоровью и психологическому благополучию, их личностные трансформации в связи с переживанием психологической травмы по-разному отражаются на изменениях, связанных с жизненным тонусом, общей поведенческой активностью, самооценкой и отношением к окружающим.

Результаты указывают, что стрессогенный фактор ведет к активации симпатической нервной системы и секреции



И.И. Князькова

катехоламинов в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе с существенным повышением уровня кортизола. Далее запускается каскад поведенческих, сердечно-сосудистых, эндокринных и метаболических изменений, адаптирующих организм к изменяющимся условиям внешней среды [22]. Вместе с тем не всегда воздействие стрессорного фактора заканчивается успешной адаптацией. Хорошо известна ассоциация стресса с развитием ИМ. Так, в исследовании INTERHEART [22a] изучалась взаимосвязь психосоциальных факторов с риском развития ИМ у 24767 человек из 52 стран Европы, Азии, Ближнего Востока, Африки, Австралии, Северной и Южной Америки. Психосоциальный стресс оценивали по четырем простым вопросам о стрессе на работе и дома, финансовом стрессе и основных жизненных событиях в прошлом году. Полученные в ходе исследования данные подтвердили, что наличие четырех психологических стрессоров ассоциировалось с повышенным риском развития ИМ ($p < 0,0001$).

Следует подчеркнуть, что стресс-обусловленные заболевания (ИМ, язвенная болезнь и др.) развиваются далеко не у всех, а только у лиц, обладающих низкой стрессоустойчивостью. Клинические данные, полученные в исследовании А.В. Шевченко [17], показали, что низкая стрессоустойчивость относится к факторам риска в развитии КН. Было установлено, что группа пациентов с низким уровнем стрессоустойчивости, в которую вошли больные с хронической ишемией мозга и у которых в анамнезе имеются указания на перенесенный ИМ, язвенную болезнь, характеризуется выраженным когнитивным снижением в сравнении с группой контроля, включавшей пациентов с хронической ишемией мозга и нормальным уровнем стрессоустойчивости.

Исследования последних лет позволили установить значение кортизола как существенного предиктора в отношении КН дисфункции и эмоциональных расстройств (тревоги и депрессии) у больных с хронической ишемией мозга [17]. Показано, что кортикостероиды, с одной стороны, способны оказывать быстрое негеномное влияние на возбудимость и активацию нейронов гипоталамуса, гиппокампа, миндалины, префронтальной коры головного мозга, благодаря чему очень быстро обеспечивается адаптация к конкретной ситуации. С другой стороны, действие кортизола может осуществляться с помощью геномных механизмов, обеспечивающих долгосрочные эффекты [23].

Доказано, что увеличение содержания кортизола в крови сопровождается модификациями структуры и функции головного мозга [24]. Продемонстрировано существование взаимосвязи между увеличением уровня кортизола в крови и уменьшением объема гиппокампа [22], ассоциированное с функцией памяти [25]. Продолжительное влияние повышения содержания кортизола в крови способно приводить к изменениям нейрональной пластичности гиппокампа, структурно-функциональным нарушениям дендритов, а также к гибели нейрональных и глиальных клеток [26]. Более того, отмечено, что кортизол вовлекается в процессы, ассоциированные со старением головного мозга и развитием КН [27]. Также имеются указания на обратимость некоторых эффектов кортизола [28].

Итак, результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что появившийся еще в детстве подсознательный конфликт способен актуализироваться в условиях стрессогенных событий и приводить к ухудшению когнитивных функций в отдаленный период. Особо следует отметить, что начальные этапы когнитивного снижения могут остаться нераспознанными. Вместе с тем выявление когнитивных расстройств на ранних стадиях позволяет вовремя начать адекватную терапию, направленную, в частности, на улучшение церебрального кровообращения и устранение действия сердечно-сосудистых факторов риска. Это дает возможность предотвратить или замедлить развитие сосудистой деменции и острых сосудистых осложнений, сохранить удовлетворительное качество жизни, улучшить прогноз и выживаемость этих больных.

Список литературы находится в редакции.

*Кортикостерон – малозначимый и сравнительно малоактивный глюкокортикоидный гормон коры надпочечников у человека. Однако у крысы кортикостерон является основным и наиболее активным для нее глюкокортикоидом, подобно кортизолу у человека (прим. ред.).

67-ма щорічна наукова сесія Американської колегії кардіологів (10-12 березня): що нового по проблемі серцевої недостатності?

Дослідження VEST: носимий кардіовертер-дефібрилятор запобігає смертельному випадку у перші місяці після інфаркту

J. Olgin від імені колективу дослідників VEST

Згідно з останньою настановою Американської колегії кардіологів / Американської асоціації серця (ACC/AHA/HRS) щодо лікування пацієнтів зі шлуночковими аритміями (JACC, 2017) встановлення постійного імплантованого кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) показано хворим на постінфарктну симптомну серцеву недостатність (СН) із фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) $\leq 35\%$, яка лишається зниженою, незважаючи на оптимальне медикаментозне лікування, але не раніше ніж через 40 днів після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) або 90 днів після ревазуляризації. Разом із тим відомо, що певна частка випадків ранньої смерті зумовлена аритміями, які виникають не безпосередньо після ІМ, а дещо пізніше й від яких іще не захищає ІКД. Окрім того, ФВ ЛШ може відновитись і через 3 міс після ІМ, що потребує перегляду показань до встановлення ІКД.

У багатоцентровому рандомізованому відкритому дослідженні VEST вивчалось, чи зможе тимчасовий носимий кардіовертер-дефібрилятор (НКД) у вигляді зовнішнього пристрою на жилеті зменшити частоту випадків раптової серцевої смерті в перші 90 днів після ІМ у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ, слугуючи «мостом» до можливого встановлення імплантованого пристрою.

Пацієнтів, які перенесли ІМ та мали ФВ ЛШ $\leq 35\%$, протягом 7 днів після виписки розподіляли в 2 групи: НКД + оптимальна медикаментозна терапія ($n=1524$) та оптимальна медикаментозна терапія ($n=778$). Скринінг і залучення пацієнтів відбувалися з 2008 по 2017 рік у 76 клінічних центрах США, 6 – Німеччини, 24 – Польщі та 2 – Угорщини (середній вік вибірки становив 61 рік; 27% учасників – жінки). У чверті учасників ІМ був не першим у житті; 84% пацієнтів із приводу індексного ІМ перенесли черезшкірне коронарне втручання, 10% – кардіогенний шок, 10% були реанімовані після фібриляції шлуночків або зупинки серця. Середня ФВ ЛШ після індексного ІМ становила 28,2%.

Середній час носіння НКД в основній групі становив 14,1 \pm 9,3 год/добу. За 3 міс спостереження у 13 пацієнтів (0,9%) НКД завдав принаймні 1 дефібриляційний розряд за призначенням, у 7 пацієнтів – ≥ 2 розряди. Частота первинної кінцевої точки «раптова серцева смерть або смерть від шлуночкової аритмії» становила 1,6% у групі НКД і 2,4% – у контрольній групі ($p=0,18$; відмінності недостовірні). Проте відмінності за вторинною кінцевою точкою «смерть від будь-яких причин» виявилися достовірними на користь НКД: її частота становила 3,1 проти 4,9% у контрольній групі ($p=0,04$).

Отже, НКД не забезпечує статистично значущого зниження частоти раптової серцевої смерті, проте достовірно знижує загальну смертність у перші 90 днів у постінфарктних пацієнтів із низькою ФВ ЛШ (зниження відносного ризику (ВР) на 35,5%). Призначення НКД доцільне для тимчасового захисту пацієнтів високого ризику з низькою ФВ ЛШ перед тим, як розглядати питання встановлення постійного ІКД через 40-90 днів після перенесеного ІМ.

OUTSMART-HF: дослідження діагностичної цінності рутинної магнітно-резонансної томографії серця за наявності неішемічної СН

I. Paterson, F. Erthal, L. Garrard і співавт.

СН неішемічної етіології досить поширена та в усьому світі переважає над ішемічною СН. Неішемічна СН може бути спричинена багатьма чинниками, й для кожного підтипу передбачене специфічне лікування. Клінічне й ультразвукове обстеження не дають змоги надійно розрізнити підтипи неішемічної СН. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця допомагає в діагностиці неішемічних кардіоміопатій, але вартість цього методу значно вища, а доступність значно менша порівняно з ехокардіографією (ЕхоКГ). ACC/AHA та Європейське товариство кардіологів дають рекомендації класу I-IIa щодо застосування МРТ серця в пацієнтів із СН, хоча й із низьким рівнем доказів С.

Метою дослідження OUTSMART-HF було визначити, чи допомагає рутинна МРТ серця краще визначити специфічну причину неішемічної СН порівняно з вибірковою МРТ. Рандомізоване дослідження з двома гілками у співвідношенні 1:1 проводили на базі 9 канадських і 3 фінських клінік. До нього були залучені симптомні пацієнти з шойно діагностованою СН або декомпенсацією раніше діагностованої СН (з будь-якою ФВ ЛШ) або СН зі збереженою ФВ ЛШ. Протокол передбачав 3 фази: спочатку проводили клінічне обстеження хворих і встановлювали попередній діагноз, потім хворих рандомізували в групи для виконання візуалізаційних досліджень (ЕхоКГ, МРТ), після чого продовжували їх спостерігати до формулювання клінічного діагнозу. Первинною кінцевою точкою слугувало встановлення специфічної етіології СН протягом наступних 3 міс спостереження після проведення візуалізаційних досліджень.

Усього було рандомізовано 258 пацієнтів в основну групу (ЕхоКГ + рутинна МРТ) і 260 пацієнтів – у групу контролю (ЕхоКГ + МРТ серця в окремих пацієнтів). Групи були добре збалансовані за вихідними характеристиками пацієнтів: середній вік – 59 і 58 років відповідно, анамнез гіпертензії в 53% хворих в обох групах, 25 і 28% відповідно мали цукровий діабет (ЦД), 6 і 4% перенесли ІМ; середня ФВ ЛШ становила 29 \pm 12 та 29 \pm 15% відповідно в основній і контрольній групах. В основній групі МРТ виконували всім пацієнтам, у контрольній групі вибірково за рішеннями лікарів МРТ було виконано 54 хворим із підозрою на інфільтративну, спадкову патологію чи захворювання перикарда.

Як і очікувалося, початкова клінічна оцінка етіології СН була неточною й не мала достовірних відмінностей між групами. Після проведення візуалізаційних досліджень в основній групі специфічну етіологію СН (табл.) вдалося встановити у 85 (34,1%) пацієнтів, а в контрольній – у 73 (29,7%), без статистично значущих відмінностей ($p=0,27$).

Отже, в пацієнтів із попереднім діагнозом неішемічної СН не знайдено відмінностей у встановленні клінічних діагнозів специфічної етіології під час рутинного чи вибіркового застосування МРТ серця, хоча рутинна МРТ частіше виявляла специфічну етіологію СН порівняно з ЕхоКГ (35,7 та 20,1% відповідно; $p<0,001$). Також між групами не було значущих відмінностей щодо виживання пацієнтів без подій. Проте пацієнти зі специфічними причинами СН, визначеними за допомогою методів візуалізації, мали ризик наслідки порівняно з тими, в кого етіологію не вдалося уточнити. Таким чином, виконання МРТ серця в усіх пацієнтів із неішемічною СН підвищує точність візуалізації специфічних причин, але не впливає на точність клінічних діагнозів.

Таблиця. Оцінка етіології СН після проведення візуалізаційних досліджень

Етіологія чи тип СН	Група рутинної МРТ	Група вибіркової МРТ
СН зі збереженою ФВ ЛШ	16 (6%)	17 (7%)
Дилатаційна	134 (54%)	135 (54%)
Запальна	20 (8%)	12 (5%)
Інфільтративна	6 (2%)	3 (1%)
Гіпертрофічна	4 (2%)	1 (0,4%)
Ішемічна	8 (3%)	20 (8%)
Клапанна патологія серця	2 (1%)	8 (3%)
Змішана	17 (7%)	14 (6%)
Інша	18 (7%)	12 (5%)
Невідома	14 (6%)	24 (10%)
СН виключена	10 (4%)	4 (2%)
Специфічна етіологія СН встановлена	85 (34,1%)	73 (29,7%)

Дослідження CVD-REAL 2: початок терапії цукрового діабету інгібіторами натрій-глюкозного котранспортеру-2 асоціюється зі зниженням частоти серцево-судинних подій і смертності

M. Kosiborod

від імені колективу дослідників CVD-REAL

Метою цього масштабного міжнародного дослідження було вивчити взаємозв'язки між початком терапії інгібіторами натрій-глюкозного котранспортеру-2 (SGLT-2) та широким спектром серцево-судинних подій – госпіталізаціями з приводу СН, ІМ, інсультами, а також загальною смертністю в пацієнтів із ЦД 2 типу з трьох великих регіонів світу – Азійсько-Тихоокеанського, Середнього Сходу та Північної Америки. У дослідження залучали пацієнтів із національних баз даних Австралії, Канади, Ізраїлю, Японії, Сінгапуру й Південної Кореї за такими критеріями включення:

- нещодавно призначені SGLT-2 чи інші оральні цукрознижувальні препарати;
- встановлений діагноз ЦД 2 типу;
- вік ≥ 18 років;
- наявні дані анамнезу за більш як 1 рік до дати включення в дослідження.

Після залучення 249348 пацієнтів, які отримали призначення SGLT-2, та 3668203 пацієнтів, яким було призначено інші цукрознижувальні препарати, було сформовано дві парно підібрані когорти по 235064 пацієнти в кожній, які були добре збалансовані за демографічними та клінічними характеристиками. Статистику кожної з досліджуваних подій у когортах описували за допомогою метода пропорційних моделей Кокса. Первинний аналіз здійснювали для популяції intent-to-treat (ІТТ), тобто незалежно від того, продовжувалося призначення лікування ЦД 2 типу чи припинялося.

Середній вік пацієнтів становив 57 років; 45% когорти SGLT-2 та 46% когорти інших цукрознижувальних препаратів – жінки; 27 і 26% відповідно мали серцево-судинні захворювання; 53 та 52% відповідно – мікросудинні ускладнення. У двох когортах 63 та 62% пацієнтів відповідно отримували антигіпертензивну терапію; по 9% у кожній когорті – інгібітори АПФ, по 47% – блокатори рецепторів ангіотензину II, по 19% – β -блокатори, по 65% – статини. За лікуванням ЦД 2 типу учасники розподілилися таким чином: 74 та 75% у двох когортах відповідно приймали метформін, 52 та 51% відповідно – похідні сульфонілсечовини, 56 і 55% – інгібітор ДПП-4, по 13% у кожній когорті – тіазолідиніони, 20 і 19% – інсулін. З ініційованих SGLT-2 переважав дапагліфлозін (75% часу експозиції), значно рідше призначали емплагліфлозін (9%), канагліфлозін (4%), лише в Кореї та Японії – іпрагліфлозін (8%), лише в Японії – лузогліфлозін (1%) і тофогліфлозін (3%).

За результатами аналізів у пропорційних моделях Кокса для популяції ІТТ визначено такі співвідношення частоти подій між когортами терапії SGLT-2 та терапії іншими цукрознижувальними препаратами:

- загальна смертність – ВР 0,51 (95% довірчий інтервал, ДІ 0,37-0,70); $p<0,001$;
- госпіталізації з приводу СН – ВР 0,64 (ДІ 0,50-0,82); $p<0,001$;
- комбінована кінцева точка «смерть від усіх причин / госпіталізація з приводу СН» – ВР 0,60 (ДІ 0,47-0,76); $p<0,001$;
- ІМ – ВР 0,81 (ДІ 0,74-0,88); $p<0,001$;
- інсульт – ВР 0,68 (ДІ 0,55-0,84); $p<0,001$.

За результатами додаткових аналізів жодне із супутніх або перенесених серцево-судинних захворювань не впливало на загальні результати на користь терапії SGLT-2.

Отже, це велике дослідження, засноване на результатах понад 400 тис. пацієнтів із ЦД 2 типу та з достатньою кількістю подій для кожної кінцевої точки, щоб вважати його статистично значущим, виявило, що ініціація терапії діабету препаратами класу SGLT-2 асоціюється зі зниженням ризиків смерті, госпіталізації з приводу СН, ІМ та інсульту. Ці результати також вказують на те, що сприятливі серцево-судинні ефекти SGLT-2 поширюються за межі етнічних груп і географічних регіонів.

Дослідження INDIE-HFrEF: неорганічні нітрити не виправдали сподівань щодо покращення якості життя пацієнтів із СН зі збереженою ФВ

В.А. Borlaug

від імені мережі клінічних досліджень СН Національного інституту серця, легенів і крові США

Непереносимість фізичних навантажень, яка маніфестує у вигляді задишки та втомлюваності, є однією з характерних рис СН зі збереженою ФВ. Є докази того, що в патофізіології цього типу СН ключову роль відіграє порушення сигнального шляху оксиду азоту (NO). Попередні спроби підвищити доступність NO за допомогою органічних нітратів провалилися: ізосорбід динітрат і мононітрат погано переносяться чи обмежують активність хворих. Неорганічні нітрити розглядалися як нове альтернативне джерело NO для таких пацієнтів. У невеликих одноцентрових дослідженнях вони покращували гемодинаміку й толерантність до навантажень.

У дослідженні INDIE-HFrEF перевірялася гіпотеза, чи зможе неорганічний нітрит при інгаляційному введенні за допомогою небулайзера протягом 4 тиж підвищити пікове споживання кисню під час навантажень у пацієнтів із СН зі збереженою ФВ. Окрім цього, були заплановані такі вторинні кінцеві точки, як денна активність пацієнтів за показами акселерометрів; якість життя, пов'язана із СН (за Канзаським опитувальником – KCCQ); рівні натрійуретичного пептиду NT-proBNP; зміни функціонального класу (ФК) СН за NYHA, ЕхоКГ-ознак застою.

Популяція дослідження складалася з пацієнтів середнього віку (68 років) із II-IV ФК СН, середньою ФВ ЛШ (61%), переважно гіпертензивною й ішемічною етіологією СН. Дослідження проводилося за подвійним сліпим рандомізованим плацебо-контрольованим перехресним дизайном. Після первинного скринінгу та рандомізації на групи пацієнти отримували впродовж 4 тиж терапію нітритом або плацебо, потім навпаки. Нітрит дозували починаючи із 46 мг і до 80 мг за умови задовільної переносимості. Статистичний аналіз проводили для популяції ІТТ.

Початкове пікове споживання кисню становило в середньому 13,8 мл/кг/хв у групі першого призначення

плацебо та 13,9 мл/кг/хв у групі першого призначення нітриту. За 4 тиж цей показник дещо покращувався в обох групах (до 18 мл/кг/хв), але між групами не було достовірних відмінностей ($p=0,27$). Їх також не було щодо жодної зі вторинних кінцевих точок. За переносимості нітрит майже не відрізнявся від плацебо: для всіх небажаних ефектів $p>0,05$.

Дослідники зробили висновок, що порівняно з плацебо інгаляційний небулізований неорганічний нітрит не покращує толерантність до фізичних навантажень, не впливає на якість життя, рівні натрійуретичного пептиду та інші показники клінічного статусу хворих на СН зі збереженою ФВ. Ці дані не підтримують доцільність застосування неорганічних нітритів для симптоматичної терапії пацієнтів із СН зі збереженою ФВ, але актуалізують нагальну потребу пошуку альтернативних втручань для відновлення дефіциту NO в цій категорії хворих.

Раптова смерть серед пацієнтів із СН зі збереженою ФВ: аналіз дослідження TOPCAT
М. Vaduganathan, В. L. Claggett, N. A. Chatterjee і співавт.

У цьому дослідженні вивчалися частота та предиктори раптової смерті (РС) або зупинки серця з успішною реанімацією в пацієнтів із СН зі збереженою ФВ. Когорту становили 1767 пацієнтів із СН зі збереженою ФВ (ФВ $\geq 45\%$), які брали участь у дослідженні TOPCAT на території Американського континенту. РС визначали як несподівану смерть стабільного пацієнта. Медіана терміну спостереження становила 3 роки (від 1,9 до 4,4 року). За цей час померли 385 пацієнтів: 72 пацієнти – від РС (19%), 313 осіб – від інших причин окрім РС (81%). Зареєстровано 6 підтверджених випадків зупинки серця з успішною реанімацією, після яких 4 пацієнти вижили, 1 хворий помер від РС і 1 – унаслідок інфекції. Розрахована частота комбінованої кінцевої точки «РС / реанімована зупинка серця» становила 1,4 (1,1-1,8) на 100 пацієнто-років, частота смертельних випадків з інших причин окрім РС – 5,8 (5,1-6,4) на 100 пацієнто-років. Частота випадків РС / реанімована зупинка серця була чисельно меншою, але статистично недостовірною в пацієнтів, рандомізованих у групу спіронолактону: 1,2 (0,9-1,7)

проти 1,6 (1,2-2,2) подій / 100 пацієнто-років; ВР 0,74; 95% ДІ 0,47-1,16; $p=0,19$. Пацієнти, які померли від РС або перенесли зупинку серця, були молодшими за тих, що померли від інших причин (70 \pm 9 проти 75 \pm 9 років). Серед них було більше чоловіків (68 проти 54% відповідно), вони мали вищий індекс маси тіла (35 \pm 9 проти 32 \pm 9 кг/м² відповідно), а також частіше мали ЦД (58 проти 45% відповідно); $p\leq 0,05$ для всіх порівнянь. ФВ ЛШ була зіставною в пацієнтів, які померли від РС або перенесли зупинку серця, та в тих, що померли від інших причин: 56 \pm 8 та 57 \pm 8% відповідно; $p=0,20$. За частотою перенесених ІМ (29 проти 24% відповідно) та наявністю ішемічної хвороби серця (ІХС) (57 проти 49% відповідно) ці підгрупи також не мали статистично значущих відмінностей ($p>0,05$ для обох порівнянь).

Чоловіча стать і діабет, лікований інсуліном, були визначені як незалежні предиктори комбінованої кінцевої точки «РС / реанімована зупинка серця» з помірною дискримінацією (C-statistic 0,65). Інші коваріати, включно з віком, ФВ ЛШ, ІХС, блокадою лівої ніжки пучка Гіса та вихідною терапією, не асоціювалися з РС / зупинкою серця. Стать і ЦД залишилися незалежними предикторами РС / реанімованої зупинки серця після проведення аналізу чутливості результату з виключенням пацієнтів з ІКД, а також залишилися предикторами в окремому аналізі лише для РС. Хоча в дослідженні TOPCAT спіронолактон зменшував частоту клінічних подій, включно з серцево-судинною смертю, за даними цього аналізу, спіронолактон не зменшував ризик РС / зупинки серця порівняно з плацебо.

Автори дійшли висновку, що на РС припадає близько 20% у структурі смертності пацієнтів із СН зі збереженою ФВ. Пацієнти чоловічої статі та з ЦД, який лікують інсуліном, мають підвищений ризик РС або зупинки серця. Хоча загальна кількість подій була невеликою, цей аналіз вказує на значний тягар РС для популяції. Пошук інших предикторів РС допоможе краще зрозуміти природний перебіг СН зі збереженою ФВ, тому при плануванні нових клінічних досліджень треба розглядати РС як важливу кінцеву точку.

Стаття надрукована в журналі
«Серцева недостатність та коморбідні стани», № 1, 2018.

Підготував Дмитро Молчанов

3

Защита пациентов с фибрилляцией предсердий от инсульта: самое важное из рекомендаций

Ишемический инсульт (ИИ) кардиоэмболического подтипа является частым осложнением у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП): наличие данной аритмии увеличивает риск мозговой катастрофы в 5 раз. При этом у 80% пациентов с ФП исходом первого ИИ становится смерть или стойкая инвалидизация (D.J. Gladstone et al., 2009).



Президент Ассоциации аритмологов Украины, руководитель отдела аритмий сердца ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев подвел итоги двухлетней работы по адаптации в Украине обновленных рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению ФП (2016) в аспекте тромбопрофилактики.

Согласно рекомендациям ЕОК (2016) всем пациентам с ФП и оценкой риска возникновения инсульта ≥ 2 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc показано назначение перорального антикоагулянта для длительного (пожизненного) приема с целью профилактики инсульта.

Назначая лечение пациентам с впервые выявленной ФП, следует отдавать предпочтение витамин-К-независимым пероральным антикоагулянтам (НОАК: ривароксабан, дабигатран, апиксабан) перед антагонистами витамина К (АВК: варфарин, синкумар и др.).

АВК также имеют класс рекомендации I с уровнем доказательств А (высший), но по сравнению с НОАК характеризуются рядом недостатков, главным из которых является необходимость регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО) как индикатора антикоагуляции.

В соответствии с современными рекомендациями процент времени, в течение которого пациент находится в терапевтическом диапазоне значений МНО 2,0-3,0 (ТТТ), должен быть >70 . Пациент, у которого МНО находится в пределах терапевтического диапазона $<60\%$ времени, имеет такой же или даже более высокий риск инсульта в сравнении с пациентом, который не получает терапию варфарином (Gallagher et al. Thromb. Haemost. 2011; 106: 968-77). Кроме того, плохой контроль МНО на фоне приема АВК ассоциируется с повышенным риском кровотечений. Поэтому, если условия контроля или поддержания стабильного МНО не могут быть выполнены, следует рассмотреть возможность перевода пациента на НОАК.

По данным обследования пациентов при поступлении в отдел аритмий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», варфарин остается самым назначаемым антикоагулянтом при ФП: его принимали 29% пациентов, а НОАК – лишь 10,5%.

при этом каждый четвертый пациент с ФП вообще не получал тромбопрофилактики. МНО в пределах 2,0-3,0 поддерживалось только у 10% пациентов, принимавших варфарин (А.А. Бородай, 2017). В связи с этим на совместном заседании Ассоциации кардиологов Украины и президиума Ассоциации аритмологов Украины (26-27 октября 2017 г.) были сформулированы следующие рекомендации по улучшению результативности антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП.

- Активно выявлять пациентов, которые не находятся в целевом диапазоне МНО при приеме АВК (IA).
- Оценку МНО в начале терапии АВК проводить на третий сутки 1 раз в 3 дня амбулаторно и ежедневно в стационаре. После достижения целевого МНО, то есть получения двух последовательных результатов в пределах 2,0-3,0, – ежемесячно (IA).
- На каждом визите подсчитывать время в терапевтическом диапазоне МНО (ТТТ): использовать валидированные методы измерения (например, метод Rosendaal) для компьютеризированного подсчета ТТТ; процент измерений в терапевтическом диапазоне при ручном подсчете; исключать показатели за первые 6 нед применения АВК; учитывать данные как минимум за 6 мес. Рекомендовать контроль МНО в лабораториях, обеспечивающих автоматизированный подсчет ТТТ (IIaB).
- Пересмотреть назначение АВК у пациентов с плохим контролем, подтверждающимся одним из следующего: ≥ 2 результата МНО >5 за последние 6 мес; 1 результат МНО >8 за последние 6 мес; 2 результата МНО $<1,5$ за последние 6 мес; ТТТ $<70\%$ (IIIB).
- При выявлении признаков плохого контроля МНО или если его невозможно регулярно оценивать, необходимо перевести пациента на один из НОАК (ривароксабан, дабигатран или апиксабан) (IB).
- У пациентов с ФП антиагрегантная монотерапия как альтернатива НОАК не рекомендуется (IIIB) в связи с неэффективностью).
- Если пациент не может или отказывается принимать антикоагулянты, возможно рассмотреть назначение комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля (IIbC).

Три НОАК зарегистрированы в Украине с показанием «профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП». Ривароксабан (Ксарелто®) выгодно отличается в этом классе богатством данных рандомизированных клинических исследований и реальной практики с качественной методологией выполнения.

В популяции исследования ROCKET AF в период терапии ривароксабан снижал риск инсульта или системной эмболии на 21% по сравнению с варфарином, риск кровотечений из жизненно важных органов – на 31%, внутричерепных кровотечений – на 33%, фатальных кровотечений – на 50%. Эффективность Ксарелто® была подтверждена в специально запланированных анализах важнейших подгрупп пациентов с сопутствующей патологией, которые часто встречаются в реальной практике: с нарушением функции почек, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, перенесенными инсультами (M.R. Patel et al., 2011).

Нарушение функции почек – существенный фактор риска тромбоземболических осложнений у пациентов с ФП. Снижение клиренса креатинина на каждые 10 мл/мин повышает риск инсульта на 12%. Ксарелто® – НОАК с исследованной специальной дозировкой у пациентов с нарушенной функцией почек. В исследовании ROCKET AF в подгруппе пациентов с умеренной почечной недостаточностью ривароксабан численно снижал частоту инсульта и тромбоземболии на 16%. Специальная доза ривароксабана 15 мг для пациентов с почечной недостаточностью ассоциируется со снижением риска опасных кровотечений (в том числе достоверным снижением относительного риска смертельных кровотечений на 61%) по сравнению с варфарином (K.A. Fox et al., 2011). Кроме того, в ROCKET AF наблюдалось замедление темпа снижения функции почек по клиренсу креатинина на 19% у пациентов, которые принимали для профилактики инсульта ривароксабан по сравнению с группой варфарина.

Результаты первого большого наблюдательного исследования XANTUS подтвердили эффективность и безопасность ривароксабана у пациентов с ФП в реальной клинической практике.

Выводы

- НОАК – препараты первого выбора для всех новых пациентов с неклапанной ФП согласно рекомендациям ЕОК, Ассоциации аритмологов Украины, Унифицированного клинического протокола медицинской помощи пациентам с ФП.
- Процент времени нахождения пациента на АВК в терапевтическом диапазоне МНО 2,0-3,0 должен быть >70 .
- Пациентам с плохим контролем МНО следует настоятельно рекомендовать переход на НОАК.
- Как назначение Ксарелто® с первого дня, так и перевод пациентов с плохим контролем МНО с АВК на Ксарелто® потенциально позволит снизить риск инсультов и кровотечений, в том числе у пациентов высокого риска с многочисленными сопутствующими заболеваниями.

Подготовил Дмитрий Молчанов

3

Конкор® Конкор Кор®

Бісопрололу фумарат



Працює на результат

- Надійний контроль АТ¹
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС^{1,3}
- Конкор Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН²
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН^{1,2,4}



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор, Конкор Кор

Склад: 1 таблетка містить 2,5 (Конкор Кор), 5 або 10 (Конкор) мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармако-терапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор: АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний β_1 -адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального

тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, астенія, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/3322/01/01, №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна

інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

АГ — артеріальна гіпертензія, ІХС — ішемічна хвороба серця, ХСН — хронічна серцева недостатність.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. 3. TIBBS, Von Armin et al., JACC Vol. 25, No. 1 231 January 1995:231-8. 4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. — Lancet 1999; 353: 9-13.

Л.А. Мищенко, д. мед. н., Е.Г. Купчинская, д. мед. н., ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев

Лечение ишемической болезни сердца: почему бисопролол?

Согласно статистическим данным распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) в Украине много десятилетий сохраняется на высоком уровне. ИБС принадлежит значительная доля в структуре болезней системы кровообращения (в 2015 г. – 68,9%), а в структуре кардиоваскулярной смертности она занимает первое место. Основной группой препаратов, рекомендованных для фармакотерапии пациентов с ИБС, является группа бета-адреноблокаторов (БАБ), эффективность которых в отношении клинических проявлений заболевания и влияния на прогноз пациентов доказана во многих исследованиях (уровень доказательности IA).

Немного истории

Рецепторы, чувствительные к симпатомиметическим аминам, – адрено-рецепторы (АР) – были обнаружены и описаны R.P. Ahlquist в 1948 г. В дальнейшем были выделены два типа АР – α - и β -АР (N.C. Morgan, M.E. Perkins, 1958), а в 1952 г. – два подтипа β -АР – β_1 и β_2 (A.M. Lands). Спустя несколько лет, в середине 1950-х гг., J.W. Black предложил теорию возможности разработки препарата, влияющего на β -АР миокарда, для защиты его мышечных клеток от влияния адреналина, активизирующего работу последних и провоцирующего развитие их ишемии. В начале 1960-х гг. были опубликованы первые работы о клиническом применении БАБ пропранолола, что положило начало использованию препаратов этой группы в клинической практике. В последующем открытие A.M. Lands и соавт. подтипов β -АР (β_1 и β_2) создало предпосылки для разработки концепции возможной селективной блокады β_1 -АР. В 1988 г. Нобелевский комитет высоко оценил факт создания БАБ как средств борьбы с болезнями сердца и удостоил руководителя работ – J.W. Black – Нобелевской премии по физиологии и медицине.

БАБ с успехом применяются в лечении ИБС, сердечной недостаточности (СН), артериальной гипертензии (АГ), экстрасистолических аритмий, фибрилляции предсердий, мигрени, глаукомы, при гипертоническом, аневризме аорты и т.д. В многоцентровых исследованиях доказана способность ряда БАБ улучшать прогноз пациентов.

В чем состоят отличия между различными БАБ?

По влиянию на соответствующие рецепторы все используемые в клинической практике БАБ являются конкурентными антагонистами катехоламинов (адреналина – гормона мозгового слоя надпочечников и норадреналина – основного медиатора симпатической нервной системы). По влиянию на один или несколько подтипов β -АР препараты этой группы подразделяются на селективные и неселективные. В терапевтических дозах селективные БАБ влияют преимущественно на β_1 -АР, а неселективные – на оба подтипа – β_1 и β_2 . При использовании больших доз препаратов селективность теряется.

Соотношение содержания β_1 - и β_2 -АР в различных органах неодинаково, что обуславливает особенности эффектов селективных и неселективных БАБ. Например, в сердце преобладают β_1 -АР, в бронхах – β_2 -АР. Степень селективности препарата характеризует индекс селективности (ИС) – отношение степени влияния на β_2 - и β_1 -АР. Так, ИС пропранолола составляет 1:8; метопролола – 1:20; атенолола и бетаксоллола – 1:35 (являются селективными). Селективность бисопролола еще более выражена, о чем свидетельствует значение ИС – 1:75 (J.G. Baker, 2005; S.L. Nuttall et al., 2003). В таблице приведены эффекты стимуляции β -АР, находящихся в разных органах (блокада рецепторов, естественно, вызывает противоположный эффект).

БАБ различаются также по характеру растворимости – в жирах или воде. Гидрофильные (водорастворимые) вещества неравномерно (0–20%) и не полностью (до 30–70%) всасываются в желудочно-кишечном тракте, выводятся преимущественно

почками, мало метаболизируются в печени, плохо проникают через гематоэнцефалический барьер и биологические мембраны. Липофильные БАБ почти полностью (90% и более) всасываются в желудочно-кишечном тракте, метаболизируются в печени, проникают через гематоэнцефалический барьер и биологические мембраны, элиминируются печенью. Выделяют также амфифильные БАБ – вещества, растворяющиеся и в воде, и в жирах. Амфифильные БАБ в определенной степени сочетают свойства гидрофильных и липофильных препаратов и имеют двойной путь выведения.

Какие эффекты оказывают БАБ?

Эффекты БАБ многоплановы. Применение БАБ способствует коррекции дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, характерного для ИБС. Данный эффект достигается путем снижения потребности миокарда в кислороде благодаря уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС), сократительной функции миокарда и снижению артериального давления (АД), а также за счет улучшения его перфузии. Улучшение кровоснабжения сердечной мышцы обусловлено увеличением продолжительности диастолы (за счет уменьшения ЧСС), а значит – и времени активного кровоснабжения миокарда, увеличением градиента диастолического давления (между аортой и полостью левого желудочка за счет уменьшения диастолического давления в нем), усилением коллатерального кровотока, увеличением сосудистого сопротивления в ишемизированных областях, что влияет на перераспределение крови в ишемизированных областях, улучшением кровоснабжения субэндокардиальных слоев миокарда (S.L. Nuttall et al., 2003; Г.А. Барышников и соавт., 2013; В.П. Лупанов, 2016). Эти эффекты лежат в основе антиангинального действия БАБ, которые включены в европейские и национальные рекомендации по лечению пациентов со стабильной ИБС в качестве препаратов первой линии для влияния на симптомы стенокардии.

Свойства бисопролола

Одним из наиболее широко используемых в настоящее время БАБ является бисопролол – высокоселективный амфифильный препарат. Бисопролол проникает через гематоэнцефалический барьер и биологические мембраны. Биодоступность препарата достигает 80–90%, значительно превосходя таковую других препаратов этой группы (атенолола – 40–60%, карведилола – 25%, метопролола – 40–50%, пропранолола – 20–30%). Прием пищи не влияет на биодоступность препарата. Период полувыведения бисопролола составляет 9–12 ч, пик действия наступает через 2–4 ч после приема препарата (G. Leopold et al., 1986; В.П. Лупанов, 2016).

Благодаря достаточно большому периоду полувыведения эффект бисопролола сохраняется в течение суток, причем выраженность его через 4 и 24 ч после приема существенно не различается (S.L. Nuttall et al., 2003). К препарату не развивается толерантность, его эффективность сохраняется и при длительном регулярном приеме (I. Terol et al., 1990).

Доказательная база бисопролола (Конкора)

Бисопролол в лечении стабильной стенокардии

Антиангинальная эффективность бисопролола (Конкор) была доказана еще в 80–90-х гг. XX века. В исследовании, проведенном I. Nerol и соавт., у 89% пациентов со стенокардией напряжения монотерапия бисопрололом (Конкор) способствовала уменьшению количества приступов стенокардии, а у 56% больных – полному их прекращению. Авторы отметили, что эффект лечения не зависел от возраста пациентов и курения (I. Nerol et al., 1990). Важным с практической точки зрения является отсутствие влияния курения на эффективность бисопролола, учитывая, что эффективность некоторых других препаратов у курильщиков снижается.

Согласно данным клинических исследований прием бисопролола (Конкор) приводит не только к уменьшению частоты приступов стенокардии (на 50% и более), но и к существенному увеличению толерантности больных



Л.А. Мищенко



Е.Г. Купчинская

к физической нагрузке, а также к уменьшению появления электрокардиографических (ЭКГ) признаков ишемии миокарда при выполнении физической нагрузки (G. Prager et al., 1987). В исследовании MIRSA были получены данные, свидетельствующие не только о положительном влиянии бисопролола на уменьшение ишемической реакции на физическую нагрузку, но и об улучшении прогноза пациентов на фоне его применения (E.D. De Muinck, 1992).

В исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) сравнивали антиангинальную эффективность бисопролола (Конкора) и нифедипина у пациентов со стабильной стенокардией. Через 4 нед лечения у пациентов наблюдалось выраженное уменьшение (более чем в 2,5 раза) частоты развития и суммарной продолжительности (более чем в 3 раза) эпизодов ишемии миокарда по данным 48-часового мониторинга ЭКГ. Достоверное уменьшение частоты развития ишемических эпизодов в утренние часы и увеличение variability сердечного ритма наблюдали только при приеме бисопролола (Конкор), нифедипин такого эффекта не оказывал. Риск смерти оказался ниже у пациентов с полностью устраненными в результате приема бисопролола (Конкор) эпизодами ишемии миокарда по сравнению с обследованными, у которых эпизоды ишемии сохранялись (T. von Arnim, 1995; F. Weber et al., 1999).

Антиангинальный эффект бисопролола (Конкор) оказался более значимым по сравнению с изосорбидом динитратом (60 мг/сут). Прием бисопролола в суточной дозе 10 мг сопровождался существенным уменьшением частоты приступов стенокардии напряжения и увеличением объема выполненной работы по данным велоэргометрии, превосходя эффект изосорбида динитрата (L.L. van de Ven et al., 1995).

Применение бисопролола в периоперационный период

У пациентов высокого риска применение бисопролола (Конкор) при выполнении кардиохирургических операций, в том числе чрескожных коронарных вмешательств и аортокоронарного шунтирования, сопровождалось уменьшением периоперационной летальности и риска развития нефатального инфаркта миокарда – ИМ (B.N. Prichard, J.M. Robin, 2001; В.П. Лупанов, 2007). Прием бисопролола (Конкор) также обеспечивал снижение комбинированного показателя – сердечно-сосудистой смертности и частоты развития ИМ – после успешной операции на сосудах (значения показателя составили 12 и 32% в группе приема бисопролола и в группе контроля соответственно). Полученные данные позволяют считать бисопролол (Конкор) препаратом выбора в подобных ситуациях.

Согласно данным исследования DECREASE IV (M. Dunkelgrun et al., 2009) бисопролол (Конкор) оказался эффективным в отношении уменьшения смертности

Орган/ткань	Подтип рецептора	Эффекты стимуляции
Сердце, синусовый узел Миокард Атриовентрикулярный узел Пучок Гиса и ножки пучка Гиса	$\beta_1 > \beta_2$	Повышение возбудимости, увеличение ЧСС, укорочение диастолы Увеличение силы сердечных сокращений Ускорение атриовентрикулярной проводимости Повышение автоматизма
Коронарные артерии	β_1	Дилатация
Печень, скелетные мышцы	β_1	Увеличение гликогенеза
Окончания синаптических и холинергических нервов	β_2	Активизация высвобождения норадреналина Активизация высвобождения ацетилхолина
Бронхи	$\beta_2 > \beta_1$	Расслабление
Системные артерии, артериолы, вены	β_2	Расширение
Поджелудочная железа – β -клетки (островки Лангерганса)	$\beta_2 > \beta_1$	Повышение секреции инсулина, глюкагона, торможение внешнесекреторной функции
Юкстагломерулярный аппарат почек	β_1 и β_2	Увеличение секреции ренина
Матка	β_2	Повышение тонуса
Жировая ткань	β_2 (и β_3)	Усиление липолиза

Продолжение на стр. 38.

Лечение ишемической болезни сердца: почему бисопролол?

Продолжение. Начало на стр. 37.

и развития ИМ у пациентов, нуждающихся в некардиальном хирургическом вмешательстве: частота указанных событий составила 2,1 и 6% соответственно в группе приема и неприема бисопролола. Следует отметить, что по эффективности предупреждения фибрилляции предсердий у больных ИБС после проведения аортокоронарного шунтирования бисопролол (Конкор) не уступал амиодарону (G. Steilaty et al., 2009), а в лечении симптоматической желудочковой экстрасистолии даже оказался более эффективным (В.М. Провоторов, М.Л. Глуховский, 2009).

Лечение артериальной гипертензии

Гиперактивация симпатической нервной системы занимает важное место в патогенезе АГ, а также негативно влияет на прогноз пациентов (G. Mancía, G. Grassi, 2014). У пациентов с АГ бисопролол (Конкор) вызывает дозозависимое снижение как систолического, так и диастолического АД: при увеличении суточной дозы бисопролола от 5 до 20 мг степень снижения систолического АД увеличивалась от 10–12 до 18–20% по сравнению с исходными значениями, увеличивалось и количество пациентов, достигших целевых значений диастолического АД (И.Г. Кукес и соавт., 2003). Продолжительность антигипертензивного эффекта бисопролола (Конкор), аналогично антиишемическому эффекту, превышает 24 ч, и этот эффект сохраняется даже при выполнении физической нагрузки. Согласно данным исследования BISOMET через 24 ч после приема бисопролола значения АД на уровне нагрузки в 100 Вт отличались от таких значений при выполнении нагрузки на максимуме действия препарата (через 3 ч после его приема) лишь на 14% (в группе метопролола – на 37%). В покое антигипертензивный эффект препаратов (бисопролола и метопролола) был сопоставим сопоставим (R. Naasis, H. Bethge, 1987). Результаты приведенного исследования указывают на превосходство бисопролола (Конкор) над метопрололом в эффективности контроля АД при лечении пациентов с АГ.

Дополнительные положительные эффекты бисопролола

В рандомизированном сравнительном исследовании бисопролола и эналаприла было установлено, что 6-месячное применение бисопролола (10–20 мг/сут) у пациентов с АГ способствовало регрессии гипертрофии левого желудочка, уменьшая индекс его массы миокарда на 11%, что достоверно не отличалось от эффекта эналаприла (20–40 мг/сут) (P. Gosse, R. Roudaut, G. Negro, 1990). У пациентов с АГ и стабильной стенокардией напряжения прием бисопролола (Конкор) способствовал улучшению функции эндотелия (G. Leopold et al, 1986).

Согласно данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований БАБ достоверно снижают частоту инсультов (на 23%), ИБС (на 12%), сердечно-сосудистой смерти (на 15%), риск развития СН (на 43%) (С. Thomopoulos et al., 2015). Причем снижение риска сердечно-сосудистой смертности в группе БАБ превосходило таковое в группе диуретиков (21%), антагонистов кальция (19%) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (13%). Положительное влияние БАБ на прогноз пациентов авторы связывают с их антигипертензивным эффектом. Хотя снижение систолического АД в сравниваемых группах было большим в группе диуретиков (29%), чем в группе БАБ (25%).

Известно, что эффективность БАБ, во всяком случае некоторых из них (атенолола, метопролола и пиндолола), в определенной степени зависит от возраста и значительно уменьшается у лиц старше 60 лет, что подтверждается данными рандомизированного исследования CAPRICORN. Однако это не относится к бисопрололу, антигипертензивная эффективность которого в группах пациентов моложе и старше 60 лет составила соответственно 95 и 91% (M.J. Reiter et al., 2004).

Профиль безопасности бисопролола Метаболические эффекты бисопролола

Бисопролол (Конкор) является метаболически нейтральным препаратом – не оказывает существенного влияния на липидный и углеводный обмен. Блокада β_2 -АР приводит к уменьшению секреции инсулина и инсулинзависимого поглощения глюкозы тканями, что частично может быть связано с блокированием периферической вазодилатации, развитием инсулинорезистентности и гипергликемии. Эти эффекты более характерны для неселективных БАБ и некоторых селективных препаратов этой группы (атенолола, метопролола). Кроме этого, у пациентов с сахарным диабетом (СД) неселективные БАБ увеличивают риск развития гипогликемии, маскируя ее клинические проявления, обусловленные адренергической активацией (сердцебиение, тремор). Достоверное снижение уровня глюкозы в крови через 2 ч после приема атенолола или метопролола наблюдали у пациентов с СД 2 типа (И.Г. Кукес и соавт., 2003). В отличие от неселективных БАБ бисопролол (Конкор), являясь высокоселективным БАБ, существенно не влияет на выработку инсулина, чувствительность к нему тканей и метаболизм глюкозы, что убедительно показано в ряде клинических исследований. Так, на фоне приема бисопролола (Конкор) у пациентов с СД 2 типа не наблюдалось существенного изменения содержания в крови глюкозы и гликозилированного гемоглобина, эпизодов гипогликемии, не возникало необходимости в коррекции доз сахароснижающих препаратов (J. Chen et al., 1999; И.Г. Кукес и соавт., 2003). Подобные данные были получены и при обследовании пациентов с СН и СД 2 типа в исследовании CIBIS-ELD и в украинском исследовании КОНТУР.

Известно, что БАБ могут оказывать негативное влияние на липидный спектр крови, повышая ее атерогенность. Селективные БАБ, в частности бисопролол (Конкор), существенно не влияют на содержание в крови триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности (В.П. Лупанов, 2010).

Бисопролол у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких

Хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ) и сердечно-сосудистые заболевания довольно тесно взаимосвязаны. Согласно данным популяционных исследований в 50% случаев причиной смерти больных ХОЗЛ являются сердечно-сосудистые заболевания (R.A. Rabinovich, W. MacNee, 2011). При этом заболевании также возрастает риск внезапной смерти – до 15% (по данным M.J. Warnier et al., использовавших результаты исследований ARREST и PHARM). У пациентов, получавших β_2 -агонисты короткого действия, также возрастал относительный риск внезапной смерти, составив 3,9 (доверительный интервал 1,7–8,8) по сравнению с обследованными, не имевшими ХОЗЛ (M.J. Warnier, M.T. Blom et al., 2013). Как известно, в легких

преобладают β_2 -АР, возбуждение которых вызывает бронходилатацию и учащение сердечного ритма, а блокирование – бронхоспазм. То есть существует риск усиления обструкции при использовании у таких пациентов неселективных БАБ. Благодаря высокой селективности бисопролол (Конкор) в терапевтических дозах влияет на β_2 -АР меньше, чем неселективные БАБ, поэтому и эффекты блокады β_2 -АР на фоне его приема отсутствуют или же проявляются в значительно меньшей степени, чем при приеме неселективных БАБ (О.Д. Остроумова, А.М. Батутина, 2003).

В ряде исследований проводили изучение влияния БАБ на функцию легких у больных ХОЗЛ и бронхиальной астмой. Метаанализ 29 исследований (в 19 из них изучали влияние однократного приема БАБ, в 10 – длительного) показал отсутствие значимого ухудшения вентиляционной функции легких под влиянием селективных БАБ (S.R. Salpeter et al., 2002). Аналогичные результаты были получены теми же авторами (S.R. Salpeter et al., 2005) в другом метаанализе, включавшем 22 рандомизированных двойных слепых контролируемых исследования. Согласно полученным данным применение селективных БАБ (в том числе бисопролола) у больных с легким и среднетяжелым течением ХОЗЛ не оказывало существенного влияния на объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и не ухудшало клинические симптомы заболевания. При этом сохранялось влияние β_2 -агонистов на динамику ОФВ₁. Отсутствие влияния бисопролола (Конкор) на сопротивление дыхательных путей пациентов с хроническим обструктивным бронхитом или бронхиальной астмой, выявленное в ряде исследований, объясняется его высокой селективностью. Это подтверждается ухудшением бронхиальной проходимости под влиянием менее селективных БАБ – атенолола и метопролола метопролола (В.П. Лупанов, 2010; О.Д. Остроумова, А.М. Батутина, 2003). В 2004 г. в эксперименте на мышах были получены интересные данные относительно влияния БАБ на тонус гладких мышц бронхов (Z. Callaerts-Vegh, K.L. Evans et al., 2004). В острой пробе БАБ могли усугублять бронхоспазм. Но при длительном их применении наблюдали повышение в легких плотности β -АР и парадоксальное улучшение бронхиальной реактивности. В эксперименте на мышах с заболеваниями дыхательных путей получены данные об уменьшении активности воспалительного процесса и секреции слизи в бронхах под влиянием БАБ (L.P. Nguyen, O. Omoluabi et al., 2008). Эти данные в определенной степени могут объяснить улучшение течения заболевания – снижение смертности и риска развития обострений – на фоне приема селективных БАБ у пациентов с ХОЗЛ, наблюдавшееся в ряде клинических исследований (Y.R. van Gestel et al., 2008).

Бисопролол и эректильная функция

С применением БАБ часто связывают развитие эректильной дисфункции (ЭД), что объясняется уменьшением притока крови к кавернозным телам, а также снижением уровня тестостерона вследствие влияния на симпатoadреналовую систему и серотонинергические рецепторы мозга. Возникновение ЭД зафиксировано при приеме пропранолола, атенолола, карведилола. А. Cordero и соавт. (2010) проанализировали частоту и степень развития ЭД у 1007 пациентов с АГ и высоким риском при приеме различных БАБ – атенолола, бисопролола, карведилола, небиволола и метопролола. Небиволол и бисопролол (Конкор) в сравнении с другими препаратами, применявшимися в данном исследовании, реже вызывали нарушения эректильной функции (ЭФ). В то же время в целом ряде исследований при приеме бисопролола нарушений ЭФ выявлено не было. Так, согласно данным С.Р. Broekman и соавт. (1992) прием бисопролола (Конкор) пациентами с АГ в возрасте 25–70 лет с исходно нормальной половой активностью положительно

влиял на ЭФ и даже способствовал улучшению качества жизни. В двойном слепом проспективном исследовании частота развития ЭД в группе бисопролола (Конкор) оказалась ниже, чем в группе плацебо (L.M. Prisant et al., 1999). Отсутствие негативного влияния небиволола и бисопролола (Конкор) на половую функцию связывают с влиянием на функцию эндотелия. С таким объяснением ассоциируется и положительное влияние бисопролола (Конкор) на линейную скорость кровотока в a. dorsalis penis (С.Р. Broekman et al., 1992; А.Л. Верткин, О.Б. Лоран и соавт., 2008). Имеющиеся данные о влиянии бисопролола (Конкор) на ЭФ свидетельствуют об отсутствии негативных последствий его приема и даже улучшения половой активности и качества жизни, что отличает его от других менее селективных БАБ.

Выводы

Таким образом, бисопролол (Конкор) является высокоселективным амфифильным (растворяющимся и в жирах, и в воде) БАБ, имеющим высокую биодоступность (80–90%) и период полувыведения (9–12 ч), что обеспечивает достаточную продолжительность действия (не менее 24 ч). Антиангинальный и антигипертензивный эффекты препарата сохраняются через 24 ч после его приема. Препарат практически метаболически нейтрален – не ухудшает липидный и углеводный обмен. Бисопролол улучшает кровоснабжение миокарда, его диастолическую и систолическую функции, клиническое течение ИБС и прогноз при этом заболевании, а также при ИМ, СН, кардиальных и некардиальных хирургических вмешательствах. Высокая эффективность бисопролола (Конкор) сочетается с хорошим профилем безопасности и переносимости препарата, что обеспечивается высокой селективностью в отношении β_2 -АР. В обычных терапевтических дозах препарат не вызывает признаков бронхообструкции и ухудшения клинических проявлений ХОЗЛ. Более того, у пациентов с обструктивными заболеваниями легких бисопролол способствует уменьшению частоты развития обострений заболевания. Бисопролол (Конкор) реже, чем другие БАБ, вызывает нарушения ЭФ, согласно данным некоторых исследований, даже улучшает ее, повышает качество жизни пациентов. Благодаря высокой эффективности, хорошей переносимости и положительному влиянию на прогноз пациентов с сердечно-сосудистой патологией бисопролол сегодня является одним из основных БАБ, используемых в кардиологии.

Наличие генерических форм бисопролола представляет возможность широкого использования этого БАБ в клинической практике. Однако, выбирая между брендовым и генерическим препаратом, следует помнить, что доказательная база его эффективности и безопасности сформирована на основе исследований с оригинальным бисопрололом – Конкором.

Справка «ЗУ»

Оригинальный бисопролол – препарат Конкор производства компании Merck, Германия.

С 1 января 2018 г. продвижение кардиологического портфеля компании Merck в Украине и странах СНГ осуществляет компания ACINO, Швейцария, согласно дистрибьюторскому соглашению, заключенному между компаниями в начале июля 2017 г.

ACINO – международная группа компаний со штаб-квартирой в г. Цюрих. Более 170 лет специализируется на разработке и производстве высококачественных генерических лекарственных препаратов. Представлена в более чем 80 странах мира.

Список литературы находится в редакции.

RUS-CIS/CONCO/0418/0021

Функціональна діагностика: звертаємося до підручника

Ми продовжуємо публікувати окремі розділи підручника «Функціональна діагностика» за редакцією О.Й. Жарінова, Ю.А. Іваніва, В.О. Куця. У цьому випуску газети пропонуємо вашій увазі фрагменти розділу IV «Класифікація аритмій серця. Порушення автоматизму. Дисфункція синусового вузла» частини I «Електрокардіографія».

Аритмії, пов'язані з порушенням автоматизму синусового вузла

До цих аритмій належать синусова тахікардія (частота серцевих скорочень, ЧСС >100 уд/хв), синусова брадикардія (<60 уд/хв), синусова аритмія, зупинка синусового вузла (СВ) і синдром слабкості СВ (СССВ).

При синусовій брадикардії ЧСС у спокої становить <60 уд/хв, але може зменшуватися до ≤40. Тривалість інтервалу PQ досягає 0,20-0,21 с, а сегмент ST, особливо у ваготоніків, має тенденцію до підйому випуклістю вниз. Зубець T асиметричний, високий, при цьому зубець P стає більш сплюсненим. На тлі вираженої синусової брадикардії можуть з'являтися замісні передсердні чи атріовентрикулярні комплекси й ритми або міграція водія ритму. Виразу синусову брадикардію потрібно диференціювати від СА-блокади 2 ступеня 2:1: при вираженій синусовій брадикардії інтервал PQ – на верхній межі норми, а при СА-блокаді 2:1 він відносно вкорочений.

Синусова тахікардія характеризується збільшенням частоти синусового ритму до рівня >100 за 1 хв. Для синусової тахікардії характерні поступові початок і закінчення – це відрізняє її від пароксизмальних тахікардій. При синусовій тахікардії в кожному серцевому циклі реєструються однакові зубці P синусового походження, діапазон коливань інтервалів PP – у межах 0,05-0,15 с. Збільшення амплітуди зубців P у відведеннях II, III, aVF може імітувати P-pulmonale, але в міру зменшення ЧСС ці ознаки зникають. Спостерігається вкорочення інтервалу PQ (при ЧСС 150 уд/хв інтервал PQ може становити 0,12 с), можливе відхилення ЕВС униз і вправо, косонизхідне зміщення сегмента PQ і косовисхідне – сегмента ST, збільшення чи сплюснення зубця T, інтервал TP може вкорочуватися чи повністю зникати. З метою диференціації синусової тахікардії та пароксизмальних суправентрикулярних тахікардій здійснюють вагусні (проба Вальсальви, масаж каротидного синуса) чи медикаментозні (з β-адреноблокаторами або верапамілом) проби. У разі синусової тахікардії спостерігається поступове сповільнення ЧСС, тоді як на пароксизмальну передсердну тахікардію ці проби або не впливають, або спричиняють виникнення АВ-блокади 2 ступеня 1 типу; раптове припинення пароксизму характерне для АВ-вузлової реципрокної тахікардії. Також для пароксизмальних тахікардій характерні раптові початок і закінчення, на відміну від синусової тахікардії, котра починається та припиняється поступово.

Синусова аритмія характеризується коливаннями тривалості інтервалів PP більш ніж на 0,15 с, або 15%. Найчастіше синусова аритмія пов'язана з фазами дихання: на вдиху ритм прискорюється, на видиху – сповільнюється (дихальна, або циклічна, синусова аритмія). Дихальна синусова аритмія часто поєднується з брадикардією – в цьому разі її позначають терміном «синусова брадіаритмія». Крім того, на вдиху може збільшуватися, а на видиху – зменшуватися амплітуда зубців P у нижніх (II, III, aVF) відведеннях. При нефазовій (недихальній) синусовій аритмії інтервали PP коливаються випадково й незалежно від будь-якої фізіологічної функції. Зазначимо також, що в пацієнтів із повною АВ-блокадою, АВ-блокадою 2 ступеня 2:1, при шлуночкової екстрасистолії та ритмі шлуночкового кардіостимулятора може спостерігатися вентрикулофазна синусова аритмія: інтервали PP з комплексами QRS між ними коротші, ніж такі без шлуночкових комплексів. Зазначений феномен пояснюють прискоренням формування імпульсу СВ унаслідок підвищення тиску в артерії СВ після попередньої систоли шлуночків. Інше пояснення – подовження інтервалу PP унаслідок вагусної активації, яка реалізується через каротидний рефлекс після викиду крові в аорту. Стійка тривалість інтервалів PP з амплітудою їх коливань <0,05 с протягом тривалого проміжку часу позначається як ригідний синусовий ритм (М.С. Кушаковський, 2004).

Зниження функції автоматизму СВ може супроводжуватися міграцією водія ритму в передсердях. На тлі зниження автоматизму СВ водій ритму поступово зміщується до центрів автоматизму, розташованих у передсердях (верхні, середні, нижні відділи) або в АВ-з'єднанні, а далі поступово повертається до СВ. На електрокардіограмі (ЕКГ) при міграції водія ритму від СВ до нижніх відділів правого передсердя реєструються поступові зміни форми та полярності зубців P,

а також збільшення тривалості інтервалів PP у декількох послідовних циклах (рис. 1). При міграції водія ритму до АВ-з'єднання зубців P може бути не видно (збудження передсердь і шлуночків відбувається одночасно) або зубці P розташовані після комплексу QRS, причому у відведеннях II, III й aVF вони негативні (збудження шлуночків передують збудженню передсердь). Інколи реєструються зливні зубці P, форма яких є проміжною між зубцями P синусового й екстрасистолічного походження. Оскільки центри автоматизму розташовані на різній відстані від АВ-вузла, змінюється також тривалість інтервалів PQ у діапазоні від 0,12 до 0,20 с, але за наявності вихідної АВ-блокади вона може бути й більшою (М.И. Кечкер, 1993).

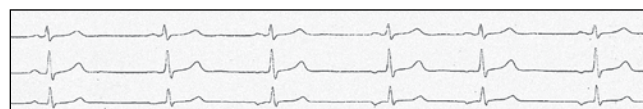


Рис. 1. Міграція водія ритму від СВ до нижніх відділів правого передсердя

Вислизуючі комплекси та ритми

Реалізація фізіологічного автоматизму латентних водіїв ритму та формування вислизуючих комплексів або ритмів відбувається в таких ситуаціях:

- при синусовій брадикардії чи брадіаритмії зі зниженням автоматизму СВ до такого самого чи нижчого рівня, ніж автоматизм латентних водіїв ритму (табл.);

Таблиця. Фізіологічний рівень автоматизму латентних водіїв ритму		
Центр автоматизму	Імпульси чи ритми	Частота ритму, хв
Верхні відділи правого чи лівого передсердя	Передсердні	50-60
Нижні відділи передсердь	Нижньопередсердні	40-55
АВ-з'єднання	З одночасним або передуючим збудженням шлуночків	40-50
Дистальні відділи загального стовбура пучка Гіса	Високий ідіовентрикулярний	30-40
Нижки та гілки пучка Гіса, волокна Пуркінє	Ідіовентрикулярний	20-30

- при СА-блокаді, зупинці СВ або АВ-блокаді, коли імпульси не доходять до нижче розташованих центрів автоматизму чи потрапляють до них із запізненням;
 - при післяекстрасистолічному, післятахікардійному чи післястимуляційному пригніченні СВ;
 - при брадисистолічній формі фібриляції передсердь.
- Автоматизм латентних водіїв ритму може маніфестуватися пасивними чи активними вислизуючими комплексами (1 або 2 посліпіль) і ритмами (≥3). Пасивні вислизуючі комплекси та ритми з'являються пізніше очікуваного синусового імпульсу, а прискорені – раніше. Інтервал вислизання – проміжок часу від останнього синусового комплексу до вислизуючого. Цей інтервал орієнтовно відповідає автоматизму латентного водія ритму.

Передсердні вислизуючі ритми

Водій ритму розташований в одному з передсердь. У разі коли водій ритму розташований у правому передсерді поблизу СВ, у верхніх або середніх його відділах, форма зубців P може дещо відрізнятися порівняно із синусовими, але вони зазвичай позитивні (чи двофазні) у відведеннях II, III, aVF та негативні у відведенні aVR. Інтервал PQ може істотно не змінюватися чи бути дещо коротшим, ніж при синусовому ритмі. Якщо водій ритму розташований у нижній частині передсердь, вектор деполяризації передсердь спрямований догори, що призводить до появи негативного зубця P у відведеннях II, III й aVF та позитивного – у відведенні aVR (рис. 2). Тривалість інтервалу PQ зменшується, якщо немає вихідної АВ-блокади. За локалізацією також розрізняють право- та лівопередсердні ритми. Для правопередсердних ритмів характерні позитивний або згладжений зубець P у відведеннях I, aVL і позитивний – у V₅-V₆. Правопередсердні ритми поділяють на передні (для них характерні негативні зубці P у відведеннях V₁-V₃ й позитивні



О.Й. Жарінов



Ю.А. Іванів



В.О. Куць

у V₅-V₆) та задні (позитивні зубці P у відведеннях V₁-V₆). При верхньому лівопередсердному ритмі реєструються негативні зубці P у відведеннях I, aVL, V₅-V₆ і позитивні – у II, III, aVF. Для нижнього лівопередсердного ритму характерні негативні зубці P у I, II, III, aVL, aVF і V₅-V₆ відведеннях. Специфічною ознакою лівопередсердного ритму є форма зубця P у відведенні V₁ типу «щит і меч» або «купол і шпиль» (рис. 3). При пасивному передсердному ритмі ЧСС становить 40-60 уд/хв, а при дисфункції передсердних центрів автоматизму може бути <40 уд/хв (М.С. Кушаковський, 2004).

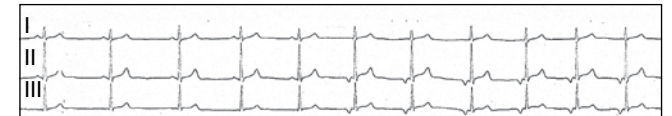


Рис. 2. Нижньопередсердний ритм на тлі синусової брадіаритмії

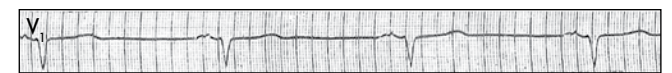


Рис. 3. Пасивний лівопередсердний ритм із ЧСС 50 уд/хв

Атріовентрикулярні вислизуючі ритми

Водієм ритму є Р-клітини АВ-з'єднання. Імпульси, що формуються в АВ-з'єднанні, проводяться антероградно на шлуночки й ретроградно на передсердя. Комплекси QRS суправентрикулярної форми (якщо немає фононих порушень внутрішньошлуночкової провідності). Виділяють декілька ЕКГ-варіантів ритмів з АВ-з'єднання. Перший варіант – з одночасним збудженням передсердь та шлуночків: імпульс, що виникає в АВ-з'єднанні, поширюється антероградно до шлуночків і ретроградно до передсердь, збуджує їх одночасно й тому зубця P на ЕКГ не видно (рис. 4). Другий – із передуючим збудженням шлуночків: зубець P реєструється після комплексу QRS з інтервалом RP' < 0,20 с, при цьому зубець P негативний у відведеннях II, III, aVF (рис. 5) Третій – із передуючим збудженням шлуночків і ретроградною блокадою 1 або 2 ступеня (1-2 тип): імпульс виникає в АВ-з'єднанні, проводиться антероградно до шлуночків, але затримується чи періодично блокується в ретроградному напрямку. В цьому випадку зубець P' реєструється після комплексу QRS з інтервалом RP' > 0,20 с (вентрикулоатріальна блокада 1 ступеня) або час від часу не реєструється (вентрикулоатріальна блокада 2 ступеня). В останньому випадку джерелом для збудження передсердя періодично може бути СВ, і на ЕКГ реєструється позитивний зубець P у відведеннях II, III, aVF за комплексом QRS. Четвертий – із передуючим збудженням передсердь (досить рідкісний варіант), яке дещо випереджає збудження шлуночків. На ЕКГ ретроградний зубець P деформує початкову частину комплексу QRS, імітуючи широкий зубець Q у II відведенні, при цьому сегмента PR немає. У цьому випадку можливе проведення проби Вальсальви, під час якої зубець P' дещо зміщується в бік комплексу QRS або навіть на сегмент ST, або проби з фізичним навантаженням, коли можливе відновлення синусового ритму. При пасивному

Продовження на стор. 40.

Функціональна діагностика: звертаємося до підручника

Продовження. Початок на стор. 39.

ритмі АВ-з'єднання ЧСС становить 40-50 (55) уд/хв, а при дисфункції центрів автоматизму АВ-з'єднання — <40 уд/хв. При фізичному навантаженні ЧСС може збільшуватися, але не настільки, як при синусовому ритмі. Можлива також аритмія власне ритму з АВ-з'єднання (так звана нодальна аритмія) (Ю.Н. Гришкін, 2000).

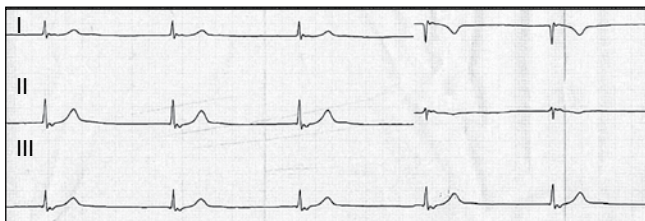


Рис. 5. Пасивний ритм АВ-з'єднання з ЧСС 40 уд/хв із передуючим збудженням шлуночків

Пасивний ідіоventрикулярний ритм може виникнути при одночасному пригніченні автоматизму центрів I та II порядку (СВ й АВ-з'єднання) та спостерігається у хворих із тяжкими ураженнями міокарда чи в разі термінальних станів. Центр автоматизму розташований у ніжках пучка Гіса чи волокнах Пуркін'є. Збудження шлуночків відбувається асинхронно: раніше починає збуджуватися той шлуночок, у якому розташований водій ритму. Комплекс QRS широкий ($\geq 0,12$ с), зубець Т спрямований у протилежний бік від основного зубця комплексу QRS. Ідіоventрикулярні комплекси з правого шлуночка мають ЕКГ-графіку повної блокади лівої ніжки пучка Гіса (ЛНПГ) із відхиленням ЕВС униз і вправо чи вгору та вліво (рис. 6). Водночас лівошлуночкові комплекси мають форму повної блокади правої ніжки пучка Гіса (ПНПГ) або двопучкової блокади (повна блокада ПНПГ із блокадою передньої чи задньої гілки ЛНПГ). ЧСС не перевищує 40 уд/хв. Якщо ЧСС становить 25-40 уд/хв — це ідіоventрикулярний ритм із проксимальних відділів, а <25 уд/хв — із дистальних відділів системи Гіса — Пуркін'є. Передсердні зубці Р зазвичай немає. Інколи на тлі ідіоventрикулярного ритму реєструються шлуночкові екстрасистолі.



Рис. 6. Пасивний ідіоventрикулярний ритм із ЧСС 40 уд/хв

Прискорені комплекси та ритми

Основним механізмом виникнення прискорених ритмів є підвищення автоматизму центрів II-III порядку чи їхня тригерна активність.

Прискорені вислизуючі комплекси з'являються раніше очікуваних синусових імпульсів, а їхні інтервали вислизання коротші за фізіологічні. Для прискорених вислизуючих ритмів характерне поступове прискорення ритму після його початку — період розігріву. Період розігріву буде тим тривалішим, чим нижче розташований латентний водій ритму. Перед закінченням такого ритму спостерігається поступове подовження інтервалів між комплексами — період охолодження. Розрізняють передсердні, з АВ-з'єднання та ідіоventрикулярні прискорені ритми.

При прискореному передсердному ритмі ЧСС становить від 60 та <100 уд/хв. Графіка ЕКГ при цих ритмах не відрізняється від пасивних, лише реєструється вкорочений інтервал вислизання та збільшується частота ритму. При прискореному АВ-ритмі роль водія ритму виконують Р-клітини АВ-з'єднання. При цьому імпульси проводяться антероградно до шлуночків і ретроградно до передсердь. Можливе одночасне збудження передсердь і шлуночків або збудження шлуночків перед збудженням передсердь. Форма комплексів QRST залишається суправентрикулярною (якщо немає вихідних порушень внутрішньошлуночкової провідності), а зубці Р нашаровуються на комплекс QRS і їх не видно чи негативні зубці Р реєструються після комплексу QRS у нижніх відведеннях. При прискореному ритмі АВ-з'єднання ЧСС становить від 60 та <100 уд/хв, а при непароксизмальній АВ-вузловій тахікардії — 100-140 уд/хв. Для непароксизмальної АВ-вузлової тахікардії характерні поступові початок і припинення (фази «розігріву» й «охолодження») та менша ЧСС, ніж при

пароксизмальній АВ-реципрокній тахікардії. Може спостерігатися неповна АВ-дисоціація (М.С. Кушаковский, 2004). Зазначені вияви патологічного автоматизму переважно виникають при глікозидній інтоксикації, гострому інфаркті, міокардиті, після кардіохірургічних втручань.

Прискорений ідіоventрикулярний ритм нерідко виникає при гострому інфаркті міокарда, некоронарогенних ураженнях серцевого м'язу та після кардіохірургічних втручань. ЧСС >40 уд/хв, але <100 уд/хв (рис. 7). Центр автоматизму розташований у шлуночках (ніжки пучка Гіса чи волокна Пуркін'є). Збудження шлуночків відбувається асинхронно, тому шлуночкові комплекси мають графіку блокади однієї з ніжок пучка Гіса. Рідко з огляду на збережене ретроградне проведення після шлуночкових комплексів реєструються негативні зубці Р у відведеннях II, III й aVF. У разі ретроградної блокади проведення імпульсів формується повна чи неповна АВ-дисоціація. У цьому випадку відбувається незалежне збудження передсердь і шлуночків: передсердя збуджуються синусовими імпульсами, а водієм ритму для шлуночків є ідіоventрикулярний центр автоматизму. При неповній АВ-дисоціації реєструються комплекси «захоплення» шлуночків синусовими імпульсами (мають вигляд передчасних синусових комплексів), а також «зливні» комплекси, яким передують зубець Р — із проміжною графікою комплексу QRS (між синусовим та ідіоventрикулярним) (М.Г. Хан, 1999). Іноді прискорений ідіоventрикулярний ритм спостерігається в молодих людей без структурної хвороби серця й розцінюється в цьому випадку як ідіопатичний.



Рис. 7. Прискорений ідіоventрикулярний ритм із ЧСС 80 уд/хв

АВ-дисоціація — комбіноване порушення ритму та провідності, при якому здійснюється незалежна активація передсердь і шлуночків імпульсами різного походження. Водієм ритму для передсердь зазвичай є СВ, рідше — передсердні центри чи АВ-з'єднання. Шлуночки активуються імпульсами з АВ-з'єднання чи ідіоventрикулярного центру автоматизму. АВ-дисоціація найчастіше виникає внаслідок пригнічення автоматизму СВ або при виникненні СА-блокади чи АВ-блокади 2 ступеня 2:1, а також при нефізіологічному прискоренні автоматизму центрів II або III порядку. Необхідною умовою для виникнення цього варіанта порушення ритму є абсолютне або відносне домінування автоматизму АВ-з'єднання чи ідіоventрикулярного центру над автоматизмом СВ із наявністю повної ретроградної блокади для ектопічних імпульсів. При цьому антероградна провідність для синусових імпульсів збережена. Це відрізняє АВ-дисоціацію від повної АВ-блокади, при якій немає як антероградного проведення синусових імпульсів до шлуночків, так і в більшості випадків ретроградного проведення імпульсів із центрів автоматизму II або III порядку до передсердь. При АВ-дисоціації інтервали РР однакові чи майже однакові, форма зубців Р залежить від джерела ритму (синусовий або передсердний) і, на відміну від повної АВ-блокади, частота ритму передсердь менша, ніж частота ритму шлуночків, або дорівнює їй. Форма комплексів QRS і при АВ-блокаді, і при АВ-дисоціації може бути суправентрикулярною (ритм АВ-з'єднання) чи ідіоventрикулярною (ритм зі шлуночків) (М.С. Кушаковский, 2004).

Розрізняють пасивну й активну форми АВ-дисоціації. Пасивна форма виникає при сповільненні автоматизму СВ або СА-блокаді 2 ступеня 2:1, у результаті чого виникає замісний ритм з АВ-з'єднання з частотою, рівною або вищою, ніж така синусового ритму. Це так звана АВ-дисоціація за рахунок капітуляції СВ. Ця форма АВ-дисоціації характерна для дисфункції СВ різного походження. Активна форма АВ-дисоціації може бути зумовлена прискореною діяльністю центру автоматизму (виникає в разі первинного підвищення активності ектопічних центрів), наприклад, при прискореному АВ або ідіоventрикулярному ритмах, при непароксизмальній АВ-вузловій або шлуночкової тахікардіях. Частота синусового ритму в таких випадках може залишатися в межах норми (Ю.Н. Гришкін, 2000).

Виділяють також неповну, повну та спорадичну АВ-дисоціацію. Неповна АВ-дисоціація (АВ-дисоціація з інтерференцією) виникає в ситуації, коли частота ритму шлуночків з АВ-з'єднання чи ідіоventрикулярного центру

автоматизму більша, ніж кількість синусових або передсердних імпульсів для передсердь, а отже, інтервали RR коротші за інтервали РР. Зубці Р поступово зміщуються вправо від комплексів QRS; у той момент, коли синусовий імпульс застає провідну систему поза рефрактерністю, відбувається проведення до шлуночків (рис. 8). Проведений синусовий або передсердний імпульс позначається як «захоплення» шлуночків. Він з'являється передчасно й, отже, порушує регулярність ритму шлуночків.

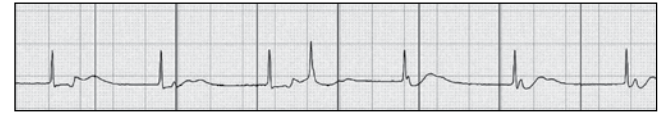


Рис. 8. Пасивна форма неповної АВ-дисоціації з ритмом для шлуночків з АВ-з'єднання з частотою 44 уд/хв (ритмограма, відведення II). Швидкість запису — 25 мм/с

Повна АВ-дисоціація (ізометрична чи ізоритмічна АВ-дисоціація) частіше є пасивною, коли передсердя та шлуночки збуджуються з однаковою чи майже однаковою частотою (інтервали RR та РР однакові) різними водіями ритму. Можливі два варіанти повної АВ-дисоціації. При першому варіанті зубець Р поступово переміщується відносно комплексу QRS. Він реєструється то перед комплексом QRS у декількох послідовних циклах, при цьому інтервал PQ <0,12 с, то зливається з ним, то розташовується після комплексу QRS. При другому варіанті зубець Р займає майже фіксоване положення перед (рис. 9) або після комплексу QRS (рис. 10).

АВ-дисоціація в одному-двох комплексах QRS позначається як спорадична АВ-дисоціація.

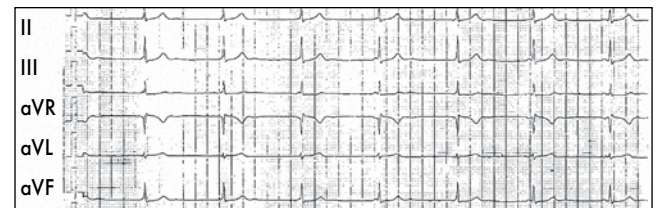


Рис. 9. Повна АВ-дисоціація: ритм для передсердь синусовий, ритм для шлуночків з АВ-з'єднання з частотою 45 уд/хв

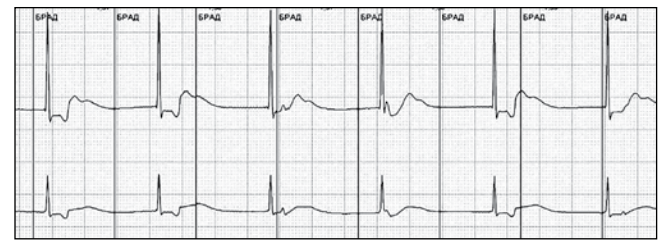


Рис. 10. Повна АВ-дисоціація з ритмом для шлуночків з АВ-з'єднання з частотою 43 уд/хв. Фрагмент холтерівського моніторингу ЕКГ

Дисфункція синусового вузла. Синоатріальні блокади

Функціональний стан СВ характеризують параметри автоматизму (базовий автоматизм, хронотропна спроможність СВ, час відновлення автоматизму СВ після припинення аритмічної події) й синоатріальне проведення імпульсів. Термін «дисфункція синусового вузла» об'єднує аритмії та блокади серця, зумовлені порушеннями функціонального стану СВ. Переважно дисфункція СВ формується внаслідок структурної хвороби серця (органічна), вегетативного дисбалансу (ваготонічна, регуляторна, функціональна) чи минулих факторів, наприклад впливу лікарських засобів (медикаментозна).

Терміном «синдром слабкості синусового вузла» позначають клінікоелектрокардіографічний синдром, який характеризується поєднанням структурного ураження СВ, його неспроможності нормально виконувати роль водія ритму серця та/або забезпечувати регулярне проведення синусових імпульсів до передсердь із відповідною клінічною симптоматикою (М.С. Кушаковский, 2004).

Отже, CCCB — це симптомна органічна дисфункція СВ. Але інколи в літературі терміни «СССВ» і «дисфункція СВ» використовують як синоніми для позначення всіх порушень функції СВ, які виявляються брадіаритміями. Клінічно значуща дисфункція СВ нерідко маніфестується в пацієнтів з ішемічною хворобою серця, клапанною чи іншою структурною хворобою серця, причому частіше — в пацієнтів старших вікових груп, у яких формуються дегенеративні зміни міокарда передсердь із поступовим заміщенням тканини СВ фіброзною тканиною (В.А. Снежицкий, 2004).

Ваготонічна дисфункція СВ зумовлена посиленням впливом блукаючого нерва на серце в молодих осіб або в тих, які зазнають великих фізичних навантажень, і розглядається як варіант норми.

Зокрема, в добре тренуваних спортсменів у стані спокою нерідко спостерігають виражену «вагусну» синусову брадіаритмію, міграцію водія ритму в передсердях, епізоди СА-блокади 2 ступеня 1 типу, вислизуючі комплекси



ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ

для снижения
и контроля АД
в течение
суток¹

АЗИЛСАРТАН

превосходит
другие сартаны
в антигипертензивном
эффекте²

ХЛОРТАЛИДОН

доказанно
улучшает прогноз
у пациентов
с АГ^{3,4}



ЭдарбиКлор®

азилсартан медоксомил + хлорталидон

МОЩНЫЙ СОЮЗ СОВРЕМЕННОГО САРТАНА И ДИУРЕТИКА ХЛОРТАЛИДОНА



ЭдарбиКлор®. Действующее вещество: azilsartan medoxomil, chlorthalidone. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа. Антагонисты ангиотензина II и диуретики. **Фармакологические свойства.** Азилсартан медоксомил преобразуется в активную молекулу азилсартана, которая выступает селективным агонистом эффектов ангиотензина II, за счет блокады рецепторов AT1. Хлорталидон действует прежде всего на дистальную часть канальцев почек, подавляя реабсорбцию ионов NaCl и способствуя реабсорбции Ca⁺⁺. **Показания.** Лечение артериальной гипертензии с целью снижения кровяного давления: у пациентов, у которых артериальное давление адекватно не контролируется монотерапией и в качестве начальной терапии для пациентов, нуждающихся в комбинированной антигипертензивной терапии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата; анурия; резистентная к терапии гипокалиемия, гиперкальциемия, гипонатриемия; тяжелые нарушения функции печени и почек (клиренс креатинина <30 мл / мин); холестаза, обструкция желчевыводящих путей; беременность и кормление грудью; не применять вместе с алискиреном пациентам с сахарным диабетом; детский возраст; противопоказано женщинам, планирующим беременность. **Побочные реакции:** головокружение, диарея, сыпь, головная боль, желудочно-кишечное расстройство, повышение уровня мочевой кислоты, холестерина и креатинфосфокиназы в сыворотке крови. **Категория отпуска:** по рецепту. Р. с. МЗ Украины: №UA/15204/01/01, №UA/15205/01/01 от 21.06.2016. **Производитель:** Такеда Фармасьютикал Компани Лимитед, Осака Планта, Япония. Такеда Ирландия Лтд, Ирландия.

1. Pierini D., Anderson K. V. Ann Pharmacother 2013;47:694-703. 2. White WB, et al. Journal of Hypertension 2016, 34:788-797. 3. ALALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2002; 288:2981-2997. 4. Roush G.C. et al. Curr Hypertens Rep (2013) 15:514-521.

Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

ООО "Такеда Украина": 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



UA/EDA/0817/0004

Нужны ли нам новые антигипертензивные комбинации, или Как из «вчера» попасть в «завтра»?

Несмотря на активную позицию экспертных сообществ и доступность современных антигипертензивных препаратов, проблемы, связанные с неудовлетворительным контролем артериального давления (АД), сохраняют свою актуальность. Каждый день кардиологам, терапевтам, семейным врачам приходится выбирать, какие препараты и в каких дозах назначить, чтобы добиться контроля над артериальной гипертензией (АГ) у сложных пациентов с целым «букетом» факторов риска и сопутствующими заболеваниями, которые затрудняют снижение АД. Как снизить АД быстро, комфортно, с минимальным количеством дополнительных визитов и затрат и ровно настолько, чтобы достигнуть целевого уровня, не «уронив» до опасных низких цифр? Необходимо ли искать для этого новые антигипертензивные комбинации или достаточно того арсенала, который уже есть в нашем распоряжении? На эти и другие актуальные вопросы отвечает заведующий отделом симптоматических артериальных гипертензий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко.

? Юрий Николаевич, что, по Вашему мнению, может изменить ситуацию в области контроля АД – новые концепции, подходы к терапии, новые средства?

– Достижение целевых уровней АД действительно остается актуальной проблемой для всех стран, даже для тех, где созданы эффективные системы здравоохранения. В США снизить АД до целевых цифр удается менее чем у 50% пациентов. В нашей стране эффективный контроль АД обеспечивается не более чем в 15% случаев в городской популяции больных, а в сельской ситуации выглядит еще более катастрофической.

Концепции и принципы антигипертензивной терапии, рекомендуемые экспертными сообществами Европы и США, кардинально не менялись на протяжении последних 10 лет, и вряд ли это произойдет в ближайшем будущем. Время от времени изменяются взгляды на целевые уровни АД, и следует отметить, что сегодня наблюдается тенденция к их ужесточению. В новом американском руководстве по ведению взрослых пациентов с АГ (2017) даже изменена классификация заболевания и предлагается АГ 1 степени констатировать при цифрах 130-139/80-89 мм рт. ст. На позицию американских экспертов повлияли данные, полученные в исследованиях SPRINT, ACCORD и SPS-3, которые подтвердили пользу от дополнительного снижения АД по сравнению с принятыми ранее целевыми цифрами.

Однако даже привычная для нас цель – снижение АД до уровня <140/90 мм рт. ст., прописанная в действующих европейских рекомендациях и украинском клиническом протоколе, чаще всего остается недостижимой. Среди причин сложившейся ситуации не только пресловутый «человеческий фактор», но и недостаточно эффективные средства, используемые для достижения цели.

На мой взгляд, сегодня при поиске новых возможностей для улучшения контроля АД в популяции следует сосредоточить внимание именно на антигипертензивных средствах, в частности на представителях самых последних поколений препаратов. Например, группа блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) за последние годы пополнилась новыми средствами, которые демонстрируют высокую антигипертензивную эффективность у самых трудных больных АГ – с сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек (ХБП) и другими состояниями и заболеваниями, при которых достижение целевых значений АД является трудной задачей. Кроме того, появились новые фиксированные комбинации (ФК) на основе этих препаратов, и это важно, учитывая, что у большинства пациентов с АГ достичь целевых значений АД можно только путем использования комбинированной антигипертензивной терапии минимум двумя препаратами разных классов. Установлено, что применение ФК повышает эффективность антигипертензивного лечения на 25% (S. Bangalore et al., 2007). Также использование ФК делает лечение удобным и повышает приверженность пациентов к длительному приему препаратов. Назначение ФК двух препаратов рекомендовано при неэффективности монотерапии, а также должно быть первым шагом в лечении пациентов высокого сердечно-сосудистого риска или с высоким исходным уровнем АД – на этом делается акцент как в европейских рекомендациях, так и в действующем украинском протоколе.

В перечень рекомендованных классов антигипертензивных препаратов входят диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), БРА,

блокаторы кальциевых каналов и β -адреноблокаторы. К наиболее изученным и популярным относится комбинация диуретика с ингибитором ренин-ангиотензиновой системы – ИАПФ или БРА. И здесь врачи сталкиваются с проблемой выбора, ведь арсенал двойных ФК отличается большим разнообразием. С другой стороны, в реальной практике постоянно увеличивается количество пациентов с АГ и сопутствующей патологией, что обуславливает ужесточение требований к препаратам для снижения АД и одновременно ограничивает их выбор. Новые ФК на основе высокоэффективных БРА в таких ситуациях могут быть оптимальным выбором, учитывая, что одним из важных преимуществ БРА является благоприятный профиль безопасности. Как показали метаанализы, у пациентов с АГ ИАПФ и БРА обеспечивают сопоставимую эффективность в отношении снижения сердечно-сосудистой смертности, частоты развития инфаркта миокарда, инсульта, терминальной стадии ХБП при достоверно меньшей частоте вынужденной отмены БРА, чем ИАПФ, в связи с побочными эффектами (B.S. Heran et al., 2008; S. Bangalore et al., 2011). Появляются публикации, в которых авторы вообще ставят под сомнение целесообразность назначения ИАПФ пациентам с АГ и дополнительными показателями (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, ХБП), учитывая сравнимую эффективность при гораздо лучшей переносимости БРА (F.H. Messerli, S. Bangalore et al., 2018).

? Но ведь ФК на основе сартанов давно присутствуют и в Украине...

– Присутствуют, но недостаточно используются. На мой взгляд, консервативная позиция врачей в отношении выбора антигипертензивных средств является одним из препятствий на пути к улучшению контроля АД. К сожалению, украинские специалисты игнорируют преимущества современных БРА и новых комбинаций на их основе, а те препараты и комбинации, которые назначаются в нашей стране, не покрывают всех потребностей реальной практики. Согласно статистике аптечных продаж за последние два года в Украине частота назначений БРА, как и комбинаций, содержащих БРА, практически не изменилась и остается незначительной, не превышая 7%. Лидерами продаж по-прежнему являются ИАПФ и комбинации на их основе: 47 и 40% соответственно в 2017 г. Бытует мнение, что БРА – это альтернатива ИАПФ в случаях плохой переносимости последних. Но опыт западных стран свидетельствует о протиположном. Европейские врачи давно оценили преимущества БРА в достижении и удержании целевого АД, поэтому препараты этого класса чаще всего назначаются пациентам с АГ, в том числе в качестве стартовой терапии. Так, на фармацевтическом рынке Франции доля

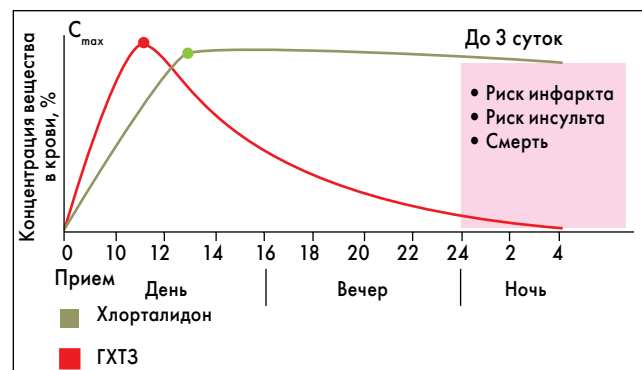


Рис. 1. Фармакокинетика хлорталидона позволяет контролировать АД в течение суток, в том числе в ранние утренние часы



Ю.Н. Сиренко

комбинаций БРА и диуретиков в структуре назначений для контроля АД составляет 62,3%, в Италии – 54,9%, в Германии – 46,5% (X. Girerd et al., 2010). При сравнении этих данных с нашими показателями становится очевидным, что крайне неудовлетворительный контроль АД в украинской популяции во многом обусловлен недостаточно широким использованием возможностей, связанных с применением современных антигипертензивных препаратов. Даже комбинации на основе БРА первых поколений назначаются крайне редко, а ведь уже появились новые ФК с еще большим клиническим потенциалом. В частности, к ним относится комбинация азилсартана медоксомила с хлорталидоном, которая была недавно зарегистрирована на украинском рынке под торговым названием ЭдарбиКлор.

? В чем особенности комбинации азилсартана и хлорталидона?

– Данная комбинация разработана с учетом изменившихся требований к средствам для лечения АГ, среди которых – эффективный контроль АД на протяжении 24 ч при однократном приеме в течение суток, метаболическая нейтральность, хорошая переносимость, возможность безопасного применения при сопутствующих состояниях, наличие доказательных данных в отношении влияния на клинические исходы АГ.

Азилсартан медоксомил представляет собой БРА последнего поколения, и он одобрен в странах Европейского Союза в дозах 20-80 мг/сут для лечения АГ в монотерапии или в комбинации с другими препаратами. В Украине азилсартан известен с 2013 г. под названием Эдарби. Азилсартан отличается мощным и длительным антигипертензивным эффектом, который сохраняется на протяжении суток при однократном приеме. В сравнительных исследованиях с суточным мониторингом АД азилсартан медоксомил превзошел валсартан и олмесартан в максимальных дозах по степени снижения АД (W.B. White et al., 2011, 2016).

Хлорталидон – тиазидоподобный диуретик, который подавляет активную реабсорбцию ионов натрия в начальной части почечных канальцев, усиливая выведение ионов натрия и хлора и стимулируя диурез. Это хорошо известный препарат с длительной историей применения в области лечения АГ.

В ходе клинических исследований определены оптимальные дозы компонентов комбинации азилсартана и хлорталидона: 40/12,5 и 40/25 мг соответственно. ФК с дозировкой хлорталидона 12,5 мг предназначена для пациентов с высоким риском неблагоприятных метаболических реакций. Очень важно, что, принимая ФК, пациент не может самостоятельно изменять дозировки ее компонентов, и это повышает вероятность достижения того уровня АД, на который рассчитывает врач при подборе доз.

? Почему для комбинации с азилсартаном из группы тиазидных диуретиков был выбран хлорталидон?

– Это ожидаемый вопрос, учитывая, что хлорталидон появился в нашей стране не так давно и только в составе фиксированных комбинаций. В США этот диуретик широко используется на протяжении нескольких десятилетий, в Украине же наиболее «популярен» гидрохлортиазид (ГХТЗ).

Хлорталидон обладает рядом преимуществ перед ГХТЗ: у него намного больше период полувыведения (45-60 ч) по сравнению с ГХТЗ (8-15 ч), а значит, и длительность антигипертензивного действия. Фармакокинетика хлорталидона позволяет при однократном приеме удерживать АД в течение суток, в том числе в самые опасные ранние утренние часы (рис. 1).

Продолжение на стр. 44.

Нужны ли нам новые антигипертензивные комбинации, или Как из «вчера» попасть в «завтра»?

Продолжение. Начало на стр. 43.

Антигипертензивный эффект хлорталидона превышает таковой ГХТЗ в 1,5-2 раза при использовании препаратов в эквивалентных дозах. Вероятно, это обусловлено не только выведением жидкости и натрия из организма, но и сосудистыми эффектами хлорталидона, которые еще недостаточно изучены.

Следует отметить, что среди врачей существуют предубеждения в отношении применения диуретиков в лечении АГ, и они во многом обусловлены дозозависимыми побочными эффектами, такими как нарушение электролитного баланса и ухудшение показателей углеводного и липидного обмена. Однако эти эффекты более характерны именно для ГХТЗ. Установлено, что риск развития гипонатриемии на фоне применения хлорталидона достоверно ниже, чем при использовании ГХТЗ. В исследовании MRFIT при использовании хлорталидона наблюдалось менее выраженное негативное влияние терапии на метаболические параметры (уровень глюкозы, мочевой кислоты, холестерина) по сравнению с ГХТЗ.

Что касается риска возникновения гипокалиемии, то все диуретики, кроме калийсберегающих, приводят к потере калия и могут вызывать гипокалиемию при использовании в высоких дозах. Однако в длительном сравнительном исследовании с использованием ФК азилсартана с хлорталидоном или с ГХТЗ случаи гипокалиемии на фоне терапии были редкими ($\leq 1,0\%$) в обеих группах (J.M. Neutel et al., 2017).

Следовательно, хлорталидон эффективнее снижает АД и более безопасен в отношении влияния на метаболические показатели и электролитный баланс по сравнению с ГХТЗ. И наконец, хлорталидон обладает достаточно убедительной доказательной базой в области влияния на клинические исходы АГ. В крупных исследованиях HDPF, SHEP и ALLHAT хлорталидон обеспечивал снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ, а в исследовании MRFIT превзошел ГХТЗ по влиянию на эти важные конечные точки (рис. 2).

Учитывая вышеизложенное, более широкое внедрение хлорталидона в клиническую практику можно рассматривать как один из важных шагов

в направлении оптимизации комбинированной терапии АГ.

? Какие преимущества можно получить при лечении пациентов с АГ комбинацией азилсартана с хлорталидоном?

– Хлорталидон потенцирует эффекты азилсартана, что обеспечивает беспрецедентно мощный синергичный антигипертензивный эффект по сравнению с другими ФК БРА + диуретик (табл.). По данным исследований длительностью от 6 до 52 нед с суточным мониторингом АД, ЭдарбиКлор превосходит комбинации азилсартана и ГХТЗ, а также олмесартана и ГХТЗ по выраженности и стабильности антигипертензивного действия при меньшей необходимости в титрации доз (G. Bakris et al., 2012; W.C.ushman et al., 2012; J.M. Neutel et al., 2017).

При этом чем выше исходное систолическое АД (САД), тем более выраженный эффект обеспечивает ЭдарбиКлор (рис. 3). Это позволяет улучшить контроль АД у пациентов, которые плохо отвечали на предыдущую терапию другими БРА и «вывести» их из зоны высокого или очень высокого риска.

Особого внимания заслуживают преимущества ФК азилсартана и хлорталидона у пациентов с ХБП и СД,

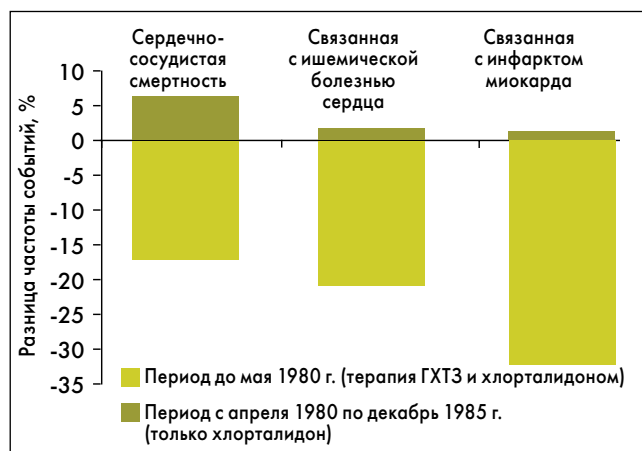


Рис. 2. Терапия хлорталидоном ассоциирована со снижением сердечно-сосудистой смертности: анализ исследования MRFIT

доля которых в популяции гипертоников оставляет около 20%. Известно, что у этих пациентов трудно достичь контроля АД обычными способами.

ХБП является одной из наиболее частых причин рефрактерной АГ. Трудности в снижении АД при наличии ХБП диктуют необходимость назначения высоких доз антигипертензивных средств, однако в инструкциях многих препаратов рекомендовано снижать дозы на 25-50% в случае нарушения почечной функции. В этих случаях врачи сталкиваются с проблемой неэффективности низких доз. ЭдарбиКлор имеет безусловные преимущества в лечении таких больных, поскольку оба его компонента не требуют титрования доз при сниженной функции почек. Степень почечной недостаточности не влияет на метаболизм и скорость выведения азилсартана, поэтому пациенты с ХБП не нуждаются в коррекции дозы препарата независимо от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Этим азилсартан выигрышно отличается от ИАПФ, применение которых требует мониторинга функции почек на фоне терапии, медленной титрации при лечении «уязвимых» пациентов (с исходно сниженной СКФ, сердечной недостаточностью).

Более того, азилсартан продемонстрировал преимущество перед другим современным БРА – олмесартаном – в лечении пациентов, которые находились на гемодиализе. Перевод этих больных с терапии олмесартаном на азилсартан способствовал улучшению контроля АД. Также показано, что азилсартан не увеличивает выраженность гиперкалиемии и может снизить риск смерти у больных, получающих гемодиализ (A. Ukimura et al., 2015).

Что касается хлорталидона, то его антигипертензивный эффект также не зависит от функции почек, а о преимуществах в отношении метаболической безопасности и сохранения электролитов крови уже было сказано.

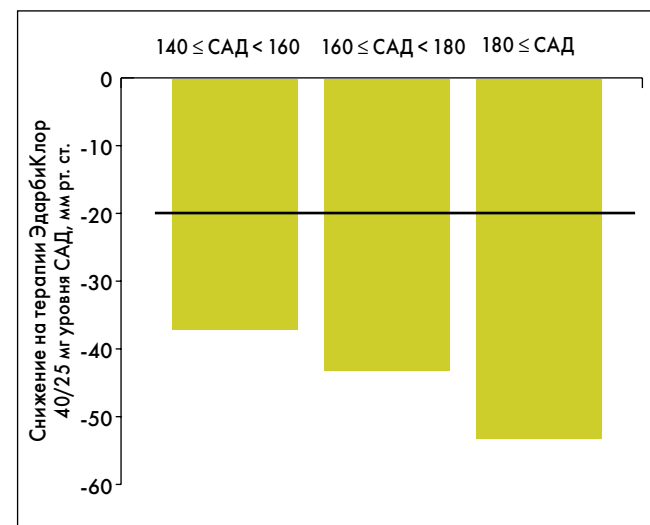


Рис. 3. Чем выше исходный уровень САД, тем более выражен антигипертензивный эффект ЭдарбиКлор

? Чтобы подвести итоги, обозначьте, пожалуйста: у каких пациентов с АГ будет целесообразным назначение комбинации азилсартана и хлорталидона?

- Применение ФК азилсартана медоксомила с хлорталидоном является перспективным у следующих категорий пациентов с АГ:
 - с СД или предиабетом;
 - с ХБП, включая терминальную стадию почечной недостаточности;
 - с исходно высокими значениями САД (>160 мм рт. ст.);
 - с трудностями в достижении целевого АД на фоне предыдущей терапии, в том числе с использованием других БРА.

В заключение можно сказать, что ЭдарбиКлор – это комбинация не только сегодняшнего дня, но и препарат «на перспективу», поскольку он позволяет достигать более низких целевых уровней АД, чем те, что рекомендованы на данный момент европейскими экспертами для общей популяции пациентов с АГ ($\leq 140/90$ мм рт. ст.). В случае если в обновленных европейских рекомендациях, которые ожидаются в текущем году, требования к снижению АД ужесточатся в соответствии с накопленной доказательной базой, как это произошло в США, то мы уже имеем надежное средство, которое поможет достигать новых целей. Но если мы не преодолеем сегодня инертность в отношении использования новых возможностей, то наше «завтра» будет таким же, как «вчера».

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Статья печатается при содействии ООО «Такеда Украина».

UA/AZI/0418/0008



Автор, год	Длительность	Комбинация	Доза	n	Исходное АД, мм рт. ст.	Снижение АД, мм рт. ст.
Bonner et al., 2011	12 нед	Кандесартан + ГХТЗ	16+12,5	3337	160/95	29/14
Edes et al., 2009	8 нед	Кандесартан + ГХТЗ	32+25	1524	Диастолическое 90-114	21/14
Bachse et al., 2002	8 нед	ЭПР + ГХТЗ	600+12,5	152	155/100	12/11 (vs ЭПР 600)
Rosenbaum et al., 2012	8 нед	ОЛМ + ГХТЗ	20+12,5 20+25 40+12,5 40+25	262 474 263 607	156/97 153/97 154/98 154/97	7/4 (vs ОЛМ 40) 12/8 (vs ОЛМ 40) 9/5 (vs ОЛМ 40) 14/9 (vs ОЛМ 40)
Satura et al., 2007	8 нед	ЛОЗ + ГХТЗ	50+12,5 50+6,25 25+6,25	154 159 153	154/101 155/101 155/101	18/13 (vs ЛОЗ 50 и ГХТЗ 12,5) 15/10 (vs ГХТЗ 12,5) 14/10
Salemo et al., 2004	6 нед	ЛОЗ + ГХТЗ	50/100+12,5/25	393	171/113	25/18
Neutel et al., 2008	8 нед	Ирбесартан + ГХТЗ	150/300+12,5/25	303	162/98	27/15
Calhoun et al., 2008	6 нед	Валсартан + ГХТЗ	160/320+12,5/25	307	169/112	33/24
Lacourclere et al., 2001, 2002	8 нед	ТЕЛ + ГХТЗ	40+12,5 80+12,5	159 246	147/96 149/96	11/7 (vs ТЕЛ 40) 13/8 (vs ТЕЛ 80)
Bica et al., 2012	8 нед	Азилсартан + хлорталидон	20+12,5 20+25 40+12,5 40+25 80+12,5 80+25	156 154 147 156 153 162	165/95 165/96 165/96 164/94 165/94 164/94	34/14 37/16 37/16 40/17 37/17 40/19

Примечания. ЭПР – эпросартан; ОЛМ – олмесартан; ЛОЗ – лозартан; ТЕЛ – телмисартан.

Радиационно-индуцированное повреждение ДНК у интервенционных кардиологов

С каждым годом растут количество и сложность эндоваскулярных малоинвазивных вмешательств. В настоящее время стало возможным выполнение операций, которые еще несколько лет назад проводились только из торакалотомических и лапаротомических открытых доступов. В результате персонал, находящийся в рентген-операционной, подвергается высокой лучевой нагрузке. В декабре 2017 г. в журнале *Circulation* были опубликованы результаты исследования, авторы которого изучали отдаленные эффекты воздействия высоких доз ионизирующего облучения на медицинский персонал в результате проведения эндоваскулярных вмешательств под контролем рентгеноскопии.

В. Modarai и соавт. изучали образцы крови 15 специалистов, выполнивших в общей сложности 45 вмешательств: 15 эндоваскулярных процедур инфраренального восстановления аорты (EVAR), 16 эндоваскулярных процедур BEVAR/FEVAR (разветвленного и фенестрированного восстановления аорты) и 14 традиционных открытых операций на брюшной аорте. Ученые количественно определяли в циркулирующих лимфоцитах участников экспрессию γ -H2AX (маркера повреждения/репарации ДНК) и белка pATM (маркера клеточного ответа на повреждение ДНК) в периоперационный период эндоваскулярного и открытого аортального восстановления с применением проточной цитометрии. Результаты исследования крови медработников, использовавших защитное покрытие для ног в дополнение к защите верхней части тела, сравнивали с результатами у врачей, которые работали с незащищенными ногами. Восприимчивость к радиационному повреждению устанавливалась путем облучения крови *in vitro*.

Результаты. У интервенционных специалистов было получено значительное увеличение уровней γ -H2AX и pATM сразу после проведения разветвленного/фенестрированного EVAR ($p < 0,0003$ для обоих маркеров). pATM увеличивался после инфраренального EVAR ($p < 0,04$). Экспрессия двух маркеров возвращалась к исходному уровню через 24 ч. После открытой операции экспрессия γ -H2AX или pATM не изменилась. Использование защитного покрытия для ног предотвращало выработку γ -H2AX и pATM после проведения разветвленного/фенестрированного EVAR. Тем не менее экспрессия γ -H2AX значительно варьировала, когда кровь специалистов подвергалась той же дозе облучения *in vitro* ($p < 0,0001$).

«Необходимо определить значение повышения маркеров повреждения ДНК и его влияние на здоровье в долгосрочной перспективе», – отметил автор. С этой целью предлагается создать крупные реестры, в которые будут вноситься данные о проблемах со здоровьем у специалистов, подвергающихся облучению. Таким образом можно будет выяснить, существует ли связь между воздействием облучения и возникновением раковых заболеваний, катаракты и т.д. Но прежде всего результаты исследования В. Modarai и соавт. подтверждают необходимость неукоснительного выполнения интервенционными кардиологами и сосудистыми хирургами мероприятий по защите от ионизирующего облучения и показывают, что использование защитных покрытий для ног предотвращает экспрессию маркеров повреждения ДНК.

El-Sayed T., Patel A. S., Cho J. S., Kelly J. A., et al. Radiation-Induced DNA Damage in Operators Performing Endovascular Aortic Repair. *Circulation*, 2017; 136: 2406-2416.

Вариабельность уровня холестерина и его связь с риском смерти, инфаркта и инсульта

Высокая вариабельность уровня общего холестерина (ОХ) в крови является независимым предиктором основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС), что было продемонстрировано в ряде исследований. Однако значение вариабельности уровня холестерина как детерминанты сердечно-сосудистых или цереброваскулярных событий и смертности среди населения в целом до сих пор изучено недостаточно.

М. К. Kim и соавт. выполнили анализ базы данных Национальной службы медицинского страхования Кореи, охвативший 3 656 648 человек, которые в период с 2002 по 2007 г. прошли ≥ 3 медицинских осмотров. Средний показатель ОХ в крови исследуемой когорты составлял 190 мг/дл. В зависимости от колебаний содержания ОХ участники были рандомизированы на 4 группы. В группе Q1 коэффициент вариабельности составил $4,25 \pm 1,36\%$, в Q2 – $7,48 \pm 0,77\%$, в Q3 – $10,38 \pm 0,97\%$, в Q4 – $16,78 \pm 4,65\%$. Конечными точками были впервые возникшие инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт и смерть.

Результаты. В течение 8,3 года наблюдения было зарегистрировано 84 625 случаев летальных исходов (2,3%), 40 991 случай ИМ (1,1%) и 42 861 случай инсульта (1,2%). Установлена линейная зависимость между частотой неблагоприятных исходов и вариабельностью уровня ОХ у данных пациентов. Так, в группе Q4 количество летальных исходов было самым большим. Относительные риски (ОР) при сравнении групп Q4 и Q1 составили 1,26 (95% доверительный интервал, ДИ 1,24-1,28) для общей смертности, 1,08 (1,05-1,11) для ИМ и 1,11 (1,08-1,14) для инсульта, независимо от среднего уровня ОХ и применения липидоснижающих препаратов. Аналогичные результаты получены после модификации по возрасту, полу, индексу массы тела, статусу курения, приему алкоголя, доходу, физической активности, наличию сахарного диабета (СД) и артериальной гипертензии (АГ), липидоснижающей терапии.

Выводы. Изменение содержания ОХ в крови является независимым предиктором развития ИМ, инсульта и смертности. В дальнейших исследованиях необходимо выяснение вопроса, способствует ли снижение вариабельности показателей липидов уменьшению числа неблагоприятных исходов.

Kim M. K., Han K., Kim H. -S., et al. Cholesterol Variability and the Risk of Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke. A Nationwide Population-based Study. *Eur. Heart J.* 2017; 38 (48): 3560-3566.

Перенесенный в прошлом «немой» инфаркт утраивает риск неблагоприятного исхода после нового инфаркта

Предыдущие исследования показали, что пациенты, которые перенесли нераспознанный или «немой» ИМ, представляют собой группу высокого риска. Но большинство исследований проводилось в общей популяции с использованием обычной электрокардиографии (ЭКГ) для обнаружения признаков перенесенного ИМ. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием гадолинием – гораздо более чувствительный метод оценки состояния ткани миокарда. ЭКГ может пропускать инфаркты малых размеров, кроме того, не у всех пациентов после ИМ формируется патологический зубец Q.

В обсервационном лонгитудинальном исследовании были проанализированы данные 405 пациентов двух академических центров Нидерландов, которые поступали в стационар с острым ИМ (ОИМ) без истории предшествующих ИМ и которым в первые 14 дней выполняли МРТ сердца с гадолиниевым контрастом на аппаратах с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Полные результаты МРТ были доступны для 392 пациентов. «Немой» ИМ, перенесенный в прошлом, в виде очага повышенной интенсивности с ишемическим паттерном локализации был обнаружен в позднюю фазу усиления магнитно-резонансного сигнала гадолинием у 32 (8,2%) пациентов. За средний срок наблюдения 6,8 года у 41,4% пациентов с выявленным «немой» ИМ произошли новые большие ССС (смерть, повторный ИМ, коронарное шунтирование, ишемический инсульт). Среди пациентов, у которых признаки перенесенного в прошлом ИМ не определялись на МРТ, при катamnестическом наблюдении ССС зарегистрировали у 17,7%. 28,1 и 10,0% пациентов соответственно умерли за этот период времени. По результатам многофакторного анализа, перенесенный в прошлом и нераспознанный ИМ ассоциировался с более чем трехкратным повышением риска больших ССС (ОР 3,05; 95% ДИ 1,64-5,70) и общей смертности (ОР 3,69; 95% ДИ 1,77-7,67).

Пациенты со следами «немых» инфарктов были старше, чем пациенты без таковых (в среднем 62 и 58 лет соответственно), у них хуже восстанавливался или не восстанавливался кровоток в результате реперфузионной терапии при новом ИМ (13 против 8% соответственно), но реже регистрировался ИМ с элевацией сегмента ST на момент поступления (84 против 95% соответственно). По сердечно-сосудистым факторам риска, локализации и количеству пораженных коронарных артерий группы не различались.

СД, который ассоциировался с повышенной частотой «немых» ИМ, был диагностирован только у 6% пациентов и не имел прогностического значения. Возможно, потому, что когорту формировали только из пациентов с ОИМ, в результате чего многие лица с СД, которые перенесли нераспознанный ИМ или никогда раньше не госпитализировались, в нее не вошли.

Результаты этого исследования актуализируют «немой» ИМ как маркер очень высокого риска, обнаружение которого требует усиления стратегии вторичной профилактики. Однако ЭКГ недостаточно чувствительна для обнаружения «немых» ИМ, а МРТ сердца не может применяться в качестве скринингового метода в связи с высокой стоимостью и очень ограниченной доступностью в лечебных учреждениях. «То, что можно сделать сегодня, – это чаще предотвращать «немые» инфаркты, уделяя больше внимания первичной профилактике», – считают авторы исследования.

Amier R. P., Smulders M. W., van der Flier W. M., et al. Long-Term Prognostic Implications of Previous Silent Myocardial Infarction in Patients Presenting With Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc. Imaging*. April 2018. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.02.009.

Амбулаторное 24-часовое мониторирование артериального давления – лучший метод диагностики гипертензии и стратификации рисков

Крупнейшее в истории исследование амбулаторного мониторирования артериального давления (АМАД) показало, что результаты суточного измерения намного лучше коррелируют с общей и сердечно-сосудистой смертностью, чем показатели офисного АД.

Исследователи проанализировали данные 63 910 взрослых пациентов первичных медицинских учреждений Испании, включенных в регистр с 2004 по 2014 г., которым проводили АМАД. Показания к проведению АМАД соответствовали указанным в европейских рекомендациях по ведению пациентов с АГ: подозрение на гипертензию «белого халата», рефрактерная или плохо поддающаяся коррекции гипертензия, АГ с высоким риском, лабильное АД или пограничные значения. Также АМАД назначали с целью контроля эффективности антигипертензивной терапии и для исследования циркадного профиля АД. Всем пациентам проводилось также обычное офисное измерение АД.

За период наблюдения с медианой 4,7 года 3808 пациентов умерли, из них 1295 – от сердечно-сосудистых причин. Результаты 24-часового мониторирования систолического АД (САД) были более тесно связаны с общей смертностью (ОР 1,58 на одно стандартное отклонение повышения САД), чем результаты офисных измерений САД (ОР 1,02). Результаты только дневных или только ночных измерений ассоциировались с такими же рисками, что и результаты 24-часового мониторирования.

Кроме того, исследование показало, что маскированная гипертензия (когда АД, измеренное в клинике, нормальное, а вне медицинского учреждения – повышенное) ассоциируется с наиболее высокой смертностью. ОР смерти от любой причины у пациентов с маскированной гипертензией составил 2,83, что почти вдвое больше, чем у пациентов со стабильно повышенным АД (1,80) или с гипертензией «белого халата» (1,79). Такими же были результаты в отношении сердечно-сосудистой смертности.

Маскированную гипертензию обнаружили у 4% исследованной популяции, а когда в эту подгруппу добавили пациентов с маскированной неконтролируемой гипертензией (то есть с нормальными показателями АД в клинике, но с повышенным амбулаторным АД на фоне приема назначенных антигипертензивных препаратов), то таких стало уже 10%. Таким образом, у каждого десятого пациента в первичной практике имеется скрытая АГ, которая никогда не будет диагностирована путем только офисных измерений АД.

Данное исследование предоставляет самую мощную и убедительную доказательную базу пользы АМАД в диагностике АГ и стратификации рисков. Авторы призывают использовать эти результаты как руководство к действию – чаще применять АМАД для подтверждения диагноза АГ и контроля антигипертензивной терапии, и считают, что, несмотря на удорожание диагностики, это будет экономически целесообразно. Вместе с тем они признают, что и в Европе, и в США этот метод используется относительно редко (в масштабах многомиллионной популяции гипертоников), не во всех странах финансируется или покрывается страховыми полисами.

Banegas J. R., Ruilope L. M., de la Sierra A., et al. *N. Engl. J. Med.* 2018 April 19; 378: 1509-1520.

Подготовили Марина Сподаренко и Дмитрий Молчанов



Брітомар

ТОРАСЕМІД ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ



Діуретик для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю*



- Ефективне зниження АТ у пацієнтів з м'якою і помірною АГ¹
- Забезпечує плавний, рівномірний і виражений натрійурез²
- Сприятливий метаболічний та електролітний профіль³⁻⁶
- Діуретик, що покращує якість життя пацієнта з СН⁷

АГ — артеріальна гіпертензія, АТ — артеріальний тиск, СН — серцева недостатність. 1. Clinical Effects of Torasemide Prolonged Release in Mild-to-Moderate Hypertension: A Randomized Noninferiority Trial Versus Torasemide Cardiovascular Therapeutics 2008; 26(2): 91–100. 2. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Взаимосвязь периода полувыведения петлевого диуретика, выраженности натрийуреза и показателей центральной гемодинамики у больных ХСН // Сердечная недостаточность, Том 13, №4 (72), 2012. 3. Baumgart P. Torasemide in Comparison with Thiazides in the Treatment of Hypertension. Cardiovascular Drugs and Therapy 1993; 7: 63–68. 4. Achhammer I., Metz P. Low Dose Loop Diuretics in Essential Hypertension. Experience with Torasemide. Drugs 1991;41(Suppl.3): 80–91. 5. Spannbrucker N., Achhammer I., Metz P., Glocke M. Comparative Study on the Antihypertensive Efficacy of Torasemide and Indapamide in Patient with Essential Hypertension Arzneim. Forsch. / Drug Res 38 (I),Nr. 1-a(1988),190–3. 6. Reyes A.J., Leary W.P. Response of serum potassium concentration to the diuretic torasemide: Formal assessment, Am J Hypertension 2002;15;38A, Abstr. p-13. 7. Muller K. et al. Torasemid vs Furosemid in primary care patient with chronic heart failure NYHAII to IV — efficacy and quality of life. Eur J Heart Fail 2003; 5:793–801. * Інструкція для медичного застосування препарату Брітомар.

Діюча речовина. Torasemid. Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії. **Фармакотерапевтична група.** Сечогінні препарати. Високоселективні діуретики. Код АТС С03С А04. **Показання.** Лікування набряків, спричинених застійною серцевою недостатністю, захворюваннями нирок або печінки. Лікування есенціальної гіпертензії у вигляді монотерапії або у комплексній терапії з іншими гіпотензивними засобами. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату або до похідних сульфонілсечовини; ниркова недостатність, що супроводжується анурією, порушенням сечовипускання; печінкова кома або прекома, артеріальна гіпотензія, гіповолемія, гіпонатріємія, гіпокаліємія; непереносимість галактози, лактазна недостатність або порушення всмоктування глюкози-галактози. **Побічні реакції.** Збільшення частоти сечовиділення, поліурія, нічна поліурія, діарея, запаморочення, головний біль, сонливість. **Фармакологічні властивості.** Гальмує реабсорбцію іонів натрію та хлору у висхідній частині петлі Генле. Таблетки пролонгованої дії забезпечують поступове виділення активної речовини, що знижує коливання її концентрації в крові на відміну від препаратів з негайною дією. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/10403/01/01, UA/10403/01/02. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

Виробник: «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс (044) 390 2929; www.takeda.ua

Сглаживая «острые углы» диуретической терапии

Результаты многочисленных исследований демонстрируют существенные фармакокинетические и фармакодинамические различия между тремя основными петлевыми диуретиками – фуросемидом, торасемидом немедленного высвобождения (IR) и торасемидом пролонгированного высвобождения (SR). В данном обзоре рассмотрим новые свидетельства важного практического значения этих различий. Исследования, проведенные в России (Г.П. Арутюнов и соавт., 2014) и в США (S. Shah et al., 2017), демонстрируют, что плавный профиль действия торасемида SR обеспечивает нефропротекцию и помогает преодолевать резистентность к терапии гипертензии.

Незаменимые, но несовершенные

Петлевые диуретики – обязательная составляющая лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) с синдромом задержки жидкости и одна из возможностей оптимизации терапии артериальной гипертензии (АГ). Диуретики входят в состав препаратов первой линии для лечения АГ. Согласно европейским рекомендациям диуретик может быть назначен и в качестве стартовой монотерапии, и в комбинации с другим антигипертензивным препаратом. Тройная комбинация, назначаемая при резистентности к двойной терапии, должна обязательно содержать диуретик. При АГ у пациентов с сохраненной функцией почек показаны преимущественно тиазидные и тиазидоподобные диуретики. При сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рационально применять петлевые диуретики. У пациентов с ХСН петлевые диуретики применяются в двух режимах: 1) интенсивной диуретической терапии (как правило, внутривенной, в высоких и очень высоких дозах) для достижения эуволемии и скорейшего выведения пациента из состояния декомпенсации в стационаре; 2) поддерживающей пероральной терапии в минимальной эффективной дозе для профилактики повторных госпитализаций.

Два петлевых диуретика получили наибольшее распространение в Украине – фуросемид и торасемид. Многие пациенты с ХСН и АГ нуждаются в пожизненной диуретической терапии, и для них вопросы долгосрочной эффективности и безопасности выходят на первый план. Короткая длительность действия (2-4 ч) после перорального приема – это классовый недостаток петлевых диуретиков, который приводит к двум проблемам. Во-первых, резко, но кратковременно увеличенное выведение натрия из организма сменяется длительным периодом (до 20 ч), в течение которого почки успевают восполнить потери соли и воды до приема следующей дозы. И это происходит на фоне компенсаторной гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в ответ на пиковый диурез и натрийурез («феномен рикошета»). Поэтому ни один из петлевых диуретиков в обычной лекарственной форме не обеспечивает эффективный натрийурез при приеме 1 раз в сутки. По этой же причине петлевые диуретики неэффективны, если не ограничить прием соли с пищей. Во-вторых, стремительно возрастающий в первые часы приема диурез может вызывать дискомфорт или становиться настоящей катастрофой для пациентов с недержанием мочи.

Добавим к этому существенные побочные эффекты, такие как электролитный дисбаланс (гипокалиемия, гипомagnesемия), повышение уровня глюкозы, мочевой кислоты, липидов крови (ухудшение течения сахарного диабета, подагры), редукция СКФ почек. Кроме того, самый популярный и доступный фуросемид имеет существенно сниженную и вариабельную биодоступность у пациентов с декомпенсированной ХСН, что делает его труднопредсказуемым диуретиком у данной категории больных, и так очень чувствительных к дегидратации, электролитным сдвигам и колебаниям активности РААС (D.L. Vargo et al., 1995; D.A. Sica, 2003). Торасемид с биодоступностью около 90% независимо от наличия ХСН и активностью, более чем в 2 раза выше, чем у фуросемида, не лишен остальных классовых недостатков.

Для сглаживания этих «острых углов» диуретической терапии была разработана лекарственная форма торасемида SR, которая давно и успешно применяется не только в Европе, но и в США. В Украине данная лекарственная форма представлена под названием Бритомар в дозировках 5 и 10 мг. Торасемид IR и торасемид SR оказывают различное по силе и продолжительности влияние на диурез и натрийурез, и, как показывают клинические исследования, эти различия могут определять эффективность и безопасность терапии.

Два профиля одного торасемида

Технология пролонгированного высвобождения торасемида SR обеспечивает на 30% меньшую максимальную концентрацию препарата в крови при увеличении времени ее достижения почти вдвое (табл., рис.). В результате диуретический и натрийуретический эффекты торасемида SR наступают более медленно и отсрочено по сравнению с таковыми торасемида IR при одинаковой общей экспозиции к действию препарата. Общий объем выделяемой мочи одинаков, хотя в первые часы

после приема торасемида SR он меньше, чем при приеме торасемида IR.

Более длительное действие препарата и уменьшение вариабельности концентрации его в крови способствуют снижению риска развития дозозависимых нежелательных явлений, в том числе рикошетной гиперактивации РААС, характерной для короткодействующих диуретиков. Кроме того, получены данные, указывающие на определенные клинические преимущества торасемида SR у пациентов с АГ и ХСН.

Эффективность при АГ

Эффективный натрийурез после утреннего приема дозы торасемида SR пролонгируется и охватывает дневной период времени, в течение которого пациенты активно потребляют ионы натрия с пищей. В результате гипотензивный эффект в дневное время усиливается и улучшается контроль артериального давления (АД). В крупном исследовании с участием 442 пациентов с АГ, несмотря на эквивалентность общего гипотензивного эффекта торасемида SR и торасемида IR, большая доля пациентов достигла целевого уровня АД (64 против 51%) и лучший контроль АД наблюдался в дневное время при приеме торасемида SR (A. Roca-Cusachs et al., 2008).

Натрийурез и нефропротекция

Тесная связь АГ и поражения тубуло-интерстициальной ткани (ТИТ) почек обусловлена нарушением процессов реабсорбции натрия, а следовательно, и натрийуреза. Основным компонентом РААС, который действует в почечных канальцах, является ангиотензин II (АТII). Повышенная концентрация АТII в почке приводит к изменению местной гемодинамики, ухудшению функций нефронов и к структурным изменениям. АТII является одним из самых мощных факторов, способствующих задержке натрия в организме (L.G. Navar, A. Nishiyama, 2004; M. Paul et al., 2006).

Выведение натрия за счет торможения его реабсорбции на уровне восходящего участка петли Генле – один из основных эффектов петлевых диуретиков, приводящий к снижению системного АД. Ранее было показано, что пикообразный диурез, характерный для диуретиков с коротким периодом полувыведения, приводит к ускорению фиброза в ТИТ почки (M.I. Roson et al., 2006). Это существенно ухудшает прогноз у пациентов и провоцирует дальнейшее прогрессирование нарушений экскреции натрия.

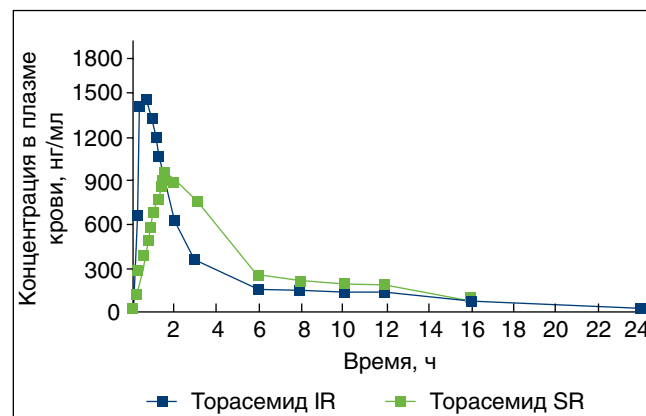


Рис. Фармакокинетика торасемида с обычным и пролонгированным высвобождением (К.А. Lyseng-Williamson, 2009; M.J. Barbanoj et al., 2009)

Таблица. Сравнение показателей фармакокинетики и фармакодинамики торасемида с обычным и пролонгированным высвобождением (К.А. Lyseng-Williamson, 2009; M.J. Barbanoj et al., 2009)

	Торасемид IR	Торасемид SR (Бритомар)	Торасемид IR vs торасемид SR
C _{max}	1,264 нг/мл	874 нг/мл	-30%
T _{max}	50'	90'	+45%
AUC	3,600 нг/мл	3,659 нг/мл	Биоэквиваленты
Суточный диурез	3,707 мл	3,705 мл	Эквивалентный диурез

Г.П. Арутюнов и соавт. (2014) изучали влияние петлевых диуретиков с различным периодом полувыведения на динамику натрийуреза и показатели, характеризующие состояние ТИТ почек, у пациентов с длительной историей АГ и признаками прогрессирования ХСН. Были сформированы две равные группы по 28 пациентов, которым назначали торасемид SR или торасемид IR.

Ранее этими авторами было описано три типа натрийуретической кривой. Показано, что пациенты с наиболее неблагоприятным первым типом кривой (максимальная реабсорбция натрия, изогипонатрийурия) имеют максимальный уровень АТII и наибольший уровень экскреции белка Тамма – Хорсфалла (ТНП), который является высокочувствительным маркером поражения ТИТ почки.

Под влиянием диуретической терапии тип натрийуретической кривой может изменяться в сторону уменьшения натрийуреза, что имеет прямое отношение к прогнозу. В группе терапии торасемидом SR тип кривой не изменился у 23 из 28 пациентов, и только у 5 отмечалось ухудшение натрийуреза. В группе терапии торасемидом IR у 11 пациентов кривые перешли в изогипонатрийуретический тип, у 8 – в гипонатрийуретический тип. Показано, что изменение типа кривых наступает через 23 мес при исходном гипонатрийуретическом типе кривой и 26 мес при исходном изонатрийуретическом типе у пациентов, получавших торасемид IR. У пациентов, получавших торасемид SR, переход происходит на 26-м и 27-м месяцах наблюдения соответственно. В группе торасемида SR независимо от типа кривой наблюдались меньшие уровни экскреции ТНП и активности АТII по сравнению с группой торасемида IR.

Таким образом, ухудшение натрийуреза на фоне терапии торасемидом IR наступает чаще и значительно раньше, чем при использовании торасемида SR. С течением времени и при наличии измененного натрийуреза происходит достоверное ухудшение экскреции натрия, прогрессирует фиброз ТИТ почек и нарастает активность АТII, что обосновывает необходимость мониторинга натрийуреза на фоне длительной диуретической терапии.

Преодоление эффекта солевой нагрузки

Как уже отмечалось, недостатком короткого действия петлевых диуретиков является низкая эффективность натрийуреза в условиях, когда поступление натрия с пищей не ограничивается. Недавно в США было проведено исследование, в котором показано, что пролонгированное действие торасемида SR в дозе 20 мг/сут может обеспечить эффективное выведение натрия даже на фоне диеты, содержащей 300 ммоль ионизированного натрия в сутки (S. Shah, B. Pitt, D. Craig Brater et al., 2017). Эффективная концентрация торасемида поддерживалась в 2 раза дольше, чем при приеме обычных таблеток торасемида в той же дозе, чем достигался более продолжительный (до 12 ч) и эффективный натрийурез на фоне повышения диуреза в 2,2 раза. Период рикошетной задержки натрия и воды сократился с обычных для петлевых диуретиков 20 ч до 12 ч. Кроме того, по сравнению с обычной формой торасемид SR не вызывал снижения клиренса креатинина. Возможно, при длительной терапии это будет способствовать сохранению функции почек.

На данный момент это первое исследование, в котором у здоровых добровольцев продемонстрировано, что однократная доза петлевого диуретика способна обеспечить негативный баланс натрия в организме при продолжающемся употреблении соли без ограничений. Ранее было показано, что при использовании обычных лекарственных форм диуретиков негативный баланс натрия достигается только при условии умеренного (120 ммоль/сут) или строгого (20 ммоль/сут) ограничения поступления натрия с пищей, однако на практике это трудноосуществимо, чем объясняется недостаток петлевых диуретиков как антигипертензивных препаратов.

Таким образом, при прочих равных условиях натрийуретическая, диуретическая и гипотензивная эффективность торасемида SR выше, чем у любого из представителей петлевых диуретиков. Клиническое значение этого факта еще предстоит уточнить в исследованиях у пациентов с АГ и ХСН. Однако уже сегодня можно сделать важные для практики выводы: более плавное и длительное действие торасемида SR (Бритомар) предоставляет дополнительные удобства пациентам (возможность приема 1 раз в сутки, отсутствие пикового мочевого эффекта), сглаживает рикошетную гиперактивацию РААС, способствует «экономии» резерва функции почек при длительном применении, что в итоге отражается в повышении эффективности и безопасности терапии.

Подготовил Дмитрий Молчанов

Статья печатается при содействии ООО «Такеда Украина».

UA/TORA/0418/0005

Деякі аспекти кардіоцеребропротекції при артеріальній гіпертензії

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найпоширенішою патологією у групі серцево-судинних хвороб: підвищений артеріальний тиск (АТ) відзначається в кожній третій дорослій людині та майже в кожній другій людині похилого віку [1, 2]. АГ є одним із провідних чинників розвитку серцево-судинних захворювань. Стабільно підвищений АТ чинить безпосередній вплив на серце й судини. Гіпертензивне ураження серця на ранніх етапах проявляється розвитком гіпертрофії лівого шлуночка, тоді як для артерій характерним є розвиток артерioskлерозу. Разом із цим АГ є одним із потужних чинників розвитку атеросклерозу, патогенетичними ланками розвитку якого є дисфункція ендотелію, оксидативний стрес та активація системного запалення низької градації. Зазначені зміни функціонального стану судинної стінки притаманні й хворим на АГ і певною мірою пояснюють роль АГ у розвитку та прогресуванні атеросклеротичного ураження судин [2, 3].

Результати численних епідеміологічних досліджень свідчать, що стале підвищення АТ є одним зі значущих чинників розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС). За даними офіційної статистики, в Україні 66% пацієнтів з АГ мають ІХС [1]. Така коморбідність зумовлює дуже високий ризик серцево-судинних катастроф і потребує від лікаря та пацієнта комплексної й регулярної терапії, спрямованої на ефективний контроль АТ, поліпшення прогнозу та клінічного перебігу захворювання. Згідно із сучасними підходами пацієнти з АГ у поєднанні з ІХС мають отримувати адекватну антигіпертензивну, антиангінальну, статино- й антитромбоцитарну терапію; за наявності показань – лікування з використанням інтервенційних технологій.

Однак у деяких клінічних ситуаціях обґрунтованим є застосування препаратів, ефекти яких спрямовані на міокардальну цитопротекцію. У ситуації, коли неможливо збільшити коронарний кровоплин, доцільно використовувати засоби, котрі збільшують здатність міокарда переносити ішемію, не втрачаючи або швидко відновлюючи при цьому свою функціональну активність через оптимізацію енергообміну, що призводить до зменшення потреби міокарда в кисні.

Провідним шляхом енергоутворення є окислення жирів, тоді як гліколіз є додатковим енергетичним джерелом для кардіоміоцитів. При цьому гліколіз є більш раціональним з точки зору «економного» шляху утворення основних енергетичних молекул АТФ. Зважаючи

на це, основною ідеєю розробки сучасних кардіопротекторів є створення препаратів, що стимулюють гліколіз як більш кисеньзберігаючий шлях енергообміну.

Одним із препаратів із цитопротекторними властивостями є метилетилпіридинолу сукцинат (Нейротропин-Мексibel), механізм дії якого полягає в стимуляції гліколізу. Спектр дії цього кардіоцитопротектора поширюється на всі патогенетичні ланки ІХС. Відмінною рисою метилетилпіридинолу сукцинату є його здатність гальмувати процеси вільнорадикального окислення, що дає змогу використовувати цей препарат для захисту ішемізованого міокарда від наслідків окислювального стресу. Теоретичні передумови антиангінальної ефективності метилетилпіридинолу сукцинату знайшли підтвердження в низці клінічних досліджень. За результатами відкритого рандомізованого дослідження клінічної ефективності метилетилпіридинолу сукцинату у хворих на стабільну стенокардію напруження, котрі постійно приймали пролонговані нітрати та/або β-адреноблокатори, препарат сприяє підвищенню толерантності до фізичних навантажень і знижує потребу в антиангінальних препаратах. Окрім того, включення метилетилпіридинолу сукцинату в комплексну терапію прогресуючої стенокардії призводить до зменшення загального числа епізодів ішемії, скорочення частоти больових приступів [4, 5].

Антиангінальні ефекти метилетилпіридинолу сукцинату (Нейротропин-Мексibel) супроводжуються й антиаритмічною дією (зменшує частоту виникнення переважно шлуночкових порушень ритму), що було продемонстровано у хворих як із гострими, так і з хронічними формами ІХС. Терапія метилетилпіридинолу сукцинатом чинить також антиатерогенний вплив на ліпідний склад сироватки крові у хворих на ІХС – зменшує рівень тригліцеридів (до 19%) і підвищує рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (на 12,6%) [6].

Метилетилпіридинолу сукцинат покращує клінічний перебіг хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу, що проявляється зростанням толерантності до фізичного навантаження. Включення його в комплексну

терапію таких пацієнтів призводить до покращення внутрішньосерцевої гемодинаміки та діастолічної функції лівого шлуночка.

У пацієнтів з АГ було продемонстровано не тільки поліпшення функції ендотелію, а й клінічні переваги застосування метилетилпіридинолу сукцинату – покращення показників добового профілю АТ і підвищення антигіпертензивної ефективності інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Призначення метилетилпіридинолу сукцинату пацієнтам із гіпертензивним кризом у комплексі з антигіпертензивними препаратами сприяє підвищенню ефективності терапії, зменшуючи ризик виникнення повторних кризів і серцево-судинних ускладнень [7].

Отже, унікальне поєднання оптимізації енергообміну клітин та антиоксидантних властивостей визначає універсальну здатність метилетилпіридинолу сукцинату (Нейротропин-Мексibel) покращувати клітинний метаболізм і дає підстави для його використання в комплексній терапії пацієнтів з ІХС, АГ і супутніми захворюваннями.

Мозок – одна з ранніх мішеней АГ. Підвищений рівень АТ є головним модифікованим фактором ризику ішемічного та геморагічного інсультів, а також патології малих судин, яка включає лакунарні інфаркти, мозкові мікрокрововиливи й ураження білої речовини головного мозку (лейкоаріоз). Саме ці структурні зміни лежать в основі розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з АГ.

Термін «когнітивні розлади» визначає тимчасове та прогресивне зниження деяких пізнавальних функцій, яке не відповідає діагностичним критеріям деменції. Їх діагностика включає оцінку пам'яті, мови, виконавчої та просторової функцій за допомогою нейропсихологічних тестів, серед яких найуживаніші: коротка шкала оцінки психічного статусу (MMSE) та Монреальський когнітивний тест (MoCA-тест) [8, 9]. Обидва тести використовують для діагностики як судинних когнітивних порушень, так і первинних дегенеративних когнітивних розладів, однак чутливість MoCA-тесту значно вища порівняно з такою MMSE, тому MoCA-тест придатний для виявлення не тільки виражених, а й помірних когнітивних порушень.

Механізм, що лежить в основі ураження мозку на тлі АГ, є комплексним



Л.А. Міщенко

ВОЛЯ ДО ЖИТТЯ

НЕЙРОТРОПИН - МЕКСИБЕЛ™

метилетилпіридинолу сукцинат

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування НЕЙРОТРОПИН - МЕКСИБЕЛ
Склад. 1 мл містить метилетилпіридинолу сукцинат 50,0 мг
Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакологічна група. Засоби, що впливають на нервову систему. Код АТХ N07X X. Фармакологічні властивості. Нейротропин-Мексibel є інгібітором вільнорадикальних процесів, мембранопротектором, здійснює антиліксичну, стресотекторну, ноотропне, протисудомне і анкіолітичне дію. Фармакокінетика. При введенні препарат визначається в плазмі крові протягом 4:00 після введення. Період досягнення максимальної концентрації складає 0,45-0,5 год. Показання. У складі комплексної терапії: гострі порушення мозкового кровообігу, дисциркуляторної енцефалопатії, нейроциркуляторної дистонії, деякі когнітивні порушення атрофосклеротичної гемеле, тиважних розладах при нейротропічних і невролододічних станах, купірування збистненого синдрому при алкоголізмі з перманентними невролододічними та нейроциркуляторними порушеннями. Препарат показаний при ниркової недостатності, підвищеної чутливості до компонентів препарату. Застосування у період вагітності або грудного годування. Безпечна застосування препарату в період вагітності та грудного годування не встановлено, тому Нейротропин-Мексibel не варто застосовувати в даний період. Спосіб застосування та дози. Нейротропин-Мексibel призначають внутрішньовенно або внутрішньом'язово (об'єм ін'єкції 2-3 мл, краще в ліжко). Дітям препарат не варто застосовувати. Побічні ефекти. Шкідливі реакції розлади: нудота, сухість слизової оболонки рота, металічний присмак в роті, запор, діарея. Неврологічні розлади: сонливість, порушення процесів зогачення, відчуття тривог, емоційна реактивність, головний біль, порушення координації, галюцинації, в'язку. За рецептом. Виробник: РПІ «Біомедпрепарат». Республіка Білорусь, 220007, м. Мінськ, вул. Фабрична, 30.
1. Скоротко А.М. Клінічна ефективність препарату Мексibel в терапії цереброваскулярної патології. МЕТОДИСЬКІ РЕКОМЕНДАЦІЇ для бригад скорий нагоди 2005.
2. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НЕЙРОТРОПИН - МЕКСИБЕЛ. Ресурс: 1114310101 Наказ МОЗ №886 від 18.12.2015

і остаточно не з'ясованим. Відомо, що підвищений рівень АТ викликає адаптивні зміни мозкової гемодинаміки, що проявляється зміщенням верхньої та нижньої меж ауторегуляції до підвищеного АТ і робить пацієнтів з АГ особливо чутливими до епізодів гіпотензії, котрі можуть бути тригерами «німого» цереброваскулярного ураження. Щодо коронарного кровоплину спостерігаються аналогічні закономірності. Проте, на відміну від чутливого до змін концентрації CO₂ в крові церебрального кровоплину, коронарний кровоплин залежить від насичення крові киснем, оскільки навіть у стані спокою міокард максимально екстрагує з неї O₂, тому різке зниження АТ більш несприятливо впливає на кровопостачання міокарда, ніж головного мозку.

З іншого боку, АГ є чинником прогресування атеросклерозу з формуванням атеросклеротичних бляшок у судинах великого діаметру й артерioskлерозу та звивистості мозкових артерій малого калібру, призводячи до зменшення діаметру просвіту артерій, зниження діастолічної швидкості кровоплину, підвищення судинного опору та зниження перфузії мозку. Гіперперфузія, у свою чергу, зумовлює утворення локальних ділянок церебральних інфарктів і дифузних ішемічних змін перивентрикулярно та в глибинній білій речовині. Це може бути як причиною когнітивного дефіциту, так і однією з патогенетичних ланок хвороби Альцгеймера за рахунок дестабілізації нейронів і синапсів [10, 11].

Раніше вважали, що АГ сприяє розвитку тільки судинної деменції, проте результати досліджень останніх років свідчать про збільшення ризику нейродегенеративної деменції (хвороби Альцгеймера) на тлі АГ [12, 13]. У низці проспективних когортних досліджень продемонстровано, що стійке підвищення АТ у середньому віці збільшує ризик розвитку когнітивних порушень і деменції надалі. Результати метааналізу [14] свідчать про зменшення об'єму головного мозку, особливо гіпокампа, в пацієнтів з АГ, що є одним із факторів розвитку нейродегенеративної деменції.

Найвні сьогодні результати рандомізованих досліджень щодо впливу антигіпертензивної терапії на когнітивну функцію мають гетерогенний характер. У двох дослідженнях – SCOPE та SHEP не вдалося знайти істотних відмінностей між групами лікування та плацебо стосовно ризику розвитку деменції та зниження когнітивних функцій у пацієнтів з АГ похилого віку [15, 16]. Результати дослідження PROGRESS свідчать про зниження ризику розвитку когнітивних порушень на 19% при застосуванні периндоприлу в пацієнтів, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку [17].

Наразі тільки результати дослідження Syst-Eur свідчать про можливість зниження ризику розвитку деменції (як судинного, так і нейродегенеративного характеру) в пацієнтів з АГ на 55% під впливом антагоніста кальцію нітредипіну [18].

Отже, в умовах сьогодення, коли остаточно не визначені ефективні терапевтичні підходи до профілактики та лікування когнітивних порушень у хворих

на АГ, видається патогенетично обґрунтованим додавання до базового лікування (антигіпертензивної, статино-, за потреби антитромбоцитарної терапії) препаратів з антиоксидантними й антигіпоксичними властивостями, а також засобів із нейропротекторною дією, нейротрофічною активністю, функціональною нейромодуляцією та метаболічною регуляцією.

Цим вимогам відповідають препарати, що містять низькомолекулярні біологічно активні нейропептиди, які проходять крізь гематоенцефалічний бар'єр і безпосередньо контактують із нервовими клітинами. Основним механізмом дії препаратів мозкових гідролізатів є регуляція енергетичного метаболізму мозку, власне нейротрофічний вплив і модуляція активності ендогенних факторів росту, взаємодія із системами нейропептидів і нейромедіаторів. Експериментальні дослідження показали, що препарат мозкових гідролізатів має активність, подібну до такої фактора росту нерва, зменшує потребу мозку в кисні, формуючи його підвищену резистентність до факторів гіпоксії. На тлі його застосування відзначається підвищення нейрональної пластичності та збільшення числа дендритів, утворення нових синапсів, активація внутрішньонейронального метаболізму, нейрогенезу, утворення нових судин та активація кровопостачання головного мозку. Також продемонстровано позитивний вплив препарату на стан холінергічних нейронів, що супроводжується достовірною зміною рівня ацетилхолінестерази, що, ймовірно, лежить в основі позитивного впливу на когнітивну функцію [19–21].

З огляду на все вищезгадане перспективним є застосування мозкових гідролізатів, до яких належить препарат Церегін (компанія «Белмедпрепарати», Республіка Білорусь). Церегін, згідно з інструкцією, є гідролізатом головного мозку великої рогатої худоби та свиней і містить амінокислоти та пептиди (в перерахуванні на суху речовину) сумарно 57–87 мг/мл. Використання препарату Церегін у гострому періоді ішемічного інсульту показало певну зіставність результатів щодо ефективності та переносимості з дією препарату церебраліну [23].

Відомо, що на прогноз пацієнтів з АГ впливає наявність не лише ураження органів-мішеней, а й супутніх факторів серцево-судинного ризику, серед яких цукровий діабет, дисліпідемія, ожиріння, паління. Серед пацієнтів з АГ поширеність цукрового діабету у 2–2,5 рази вище, ніж серед осіб із нормальним тиском. Половина осіб, у яких у віці 50 років було діагностовано цукровий діабет, мали АГ. Більш ніж у половині пацієнтів з АГ спостерігаються порушення ліпідного обміну – гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія та знижений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, що значно підвищує ризик серцево-судинних катастроф. Асоціація АГ та дисліпідемії значно прискорює розвиток і прогресування атеросклерозу за рахунок посилення інтенсивності оксидативного стресу й вираженості дисфункції ендотелію.

Проте варто також пам'ятати про негативний вплив психоемоційних чинників на прогноз пацієнтів з АГ і серцево-судинними захворюваннями. З одного боку, стрес може бути тригером розвитку та прогресування АГ, з іншого – АГ та її ускладнення можуть сприяти розвитку тривожних розладів і депресії [24]. Крім того, якість сну також має вплив на прогноз пацієнта: за результатами метааналізу (160 867 учасників, період спостереження – не менш як 2 роки), такі симптоми інсомнії, як труднощі при засинанні, пробудження вночі та відсутність відчуття відпочинку після сну, пов'язані з підвищенням у майбутньому ризику серцево-судинної смертності та захворюваності (ІХС, серцевої недостатності та інсульту) [25]. Саме тому доцільним видається використання в комплексному лікуванні пацієнтів з АГ препаратів, які мають широкий спектр фармакологічної активності та здатні нівелювати чи зменшити вплив несприятливих зовнішніх чинників на емоційний стан пацієнтів.

У цьому аспекті знову варто звернути увагу на метилетилпіридинолу сукцинат (Нейротропин-Мексibel), доцільність застосування якого обговорювалася при поєднанні АГ та ІХС. Окрім зазначених вище цитопротекторних ефектів, препарат підвищує вміст нейромедіатора дофаміну, що використовується мозком для оцінки й мотивації, закріплюючи важливі для виживання та продовження роду дії. Активація дофамінергічної передачі необхідна для ефективного переключення уваги

з одного етапу когнітивної діяльності на інший. Недостатність дофамінергічної передачі призводить до інертності хворого, котра клінічно проявляється уповільненням когнітивних процесів. Метилетилпіридинолу сукцинат підвищує резистентність організму до дії таких факторів, як порушення сну, вегетативні розлади, гіпоксія й ішемія. Відновлює цикл «сон-бадьорість», покращує пам'ять, сприяє відновленню емоційного й вегетативного статусу.

Отже, кардіocereбральні порушення в пацієнтів з АГ пов'язані з пошкодженням судинного резерву та змінами органів-мішеней, зокрема серця й головного мозку внаслідок мікросудинного ураження. Комбінація судинних факторів ризику пацієнта впродовж життя може прискорювати розвиток когнітивного дефіциту. Важливу роль у виникненні гіпертензивного ураження серця, мозку та судин відіграють ендотеліальна дисфункція й оксидативний стрес. Саме тому включення препаратів із нейропротекторною, антиоксидантною, нейротрофічною активністю (таких як Церегін і Нейротропин-Мексibel, виробник – «Белмедпрепарати», Республіка Білорусь) у комплексну терапію пацієнтів з АГ є доцільним із патогенетичної точки зору на тлі ефективного контролю АТ та адекватної корекції інших факторів серцево-судинного ризику.

Список літератури знаходиться в редакції.

3v

ЦЕРЕГІН
розчин для ін'єкцій

ЗАХИСТИТЬ НЕЙРОНИ!

НОРМАЛІЗУЄ МЕТАБОЛІЗМ!

АКТИВІЗУЄ ПРОЦЕС РОЗУМОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ!

РС: UA/8854/01/01 Наказ МОЗ України №489 від 04.08.2015
¹ Інструкція для медичного застосування препарату Церегін. UA/8854/01/01 Наказ МОЗ України №489 від 04.08.2015
² Стущенко С.К. і ін. Порівняльна оцінка ефективності та безпеки нового гідролізата мозку в гострому періоді ішемічного інсульту. Український вісник психоневрології – том 17, вип. 4 (61) – 2009
Виробник: РУП «Белмедпрепарати», Республіка Білорусь, 220007, м. Мінськ, вул. Фабриціуса, 30.
Дистриб'ютор: ТОВ «Фармат ЛТД», 02121, Україна, м. Київ, вул. Харківське шосе, 201/203, тел / факс +38 (044) 300-11-59.
 Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики



КАРВІУМ ...перевершуючи очікування

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу
КАРВІУМ (CARVIUM)*

Склад: діюча речовина: carvedilol; 1 таблетка містить карведилолу 6,25 мг, 12,5 мг або 25 мг; **допоміжні речовини:** целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; олія бавовняна гідрогенізована; кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Блокатори α - та β -адренорецепторів. Карведилол. Код АТХ C07A G02. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Карведилол є неселективним β -адреноблокатором з судинорозширювальними властивостями і вторинною антиоксидантною активністю. Активною субстанцією препарату є рацемічна суміш 2 енантиомерів карведилолу. **Показання.** Есенціальна артеріальна гіпертензія, як монотерапія або в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами (особливо з гідрохлоротіазидом); хронічна стабільна стенокардія (препарат не застосовують для лікування гострого нападу стенокардії); лікування хронічної серцевої недостатності помірного та тяжкого ступеня, як доповнення до стандартної терапії діуретиками, дигоксином або інгібіторами АПФ. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; декомпенсована серцева недостатність – серцева недостатність IV класу за класифікацією NYHA, яка вимагає внутрішньовенного введення інотропних засобів; атріовентрикулярна блокада II та III ступеня (крім випадків, коли встановлений постійний кардіостимулятор); супутнє внутрішньовенне введення верапамілу, дилтіазему або інших антиаритмічних засобів (особливо антиаритмічних засобів класу I); виражена брадикардія (ЧСС < 50 уд/хв); виражена артеріальна гіпотензія (систолический тиск нижче 85 мм рт. ст.); кардіогенний шок; синдром слабкості синусного вузла (в тому числі синоатріальна блокада); некомпенсована серцева недостатність, яка потребує внутрішньовенного введення позитивних інотропних засобів і/або сечогінних засобів; легеневе серце, легенева гіпертензія; бронхіальна астма або обструктивні захворювання дихальних шляхів, що супроводжуються бронхоспазмом; феохромоцитом (за винятком випадків, коли вона належним чином контролюється при застосуванні альфа-блокаторів); стенокардія Принцметала; виражені порушення функцій печінки; супутнє застосування інгібіторів MAO (за винятком інгібіторів MAO-B); непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа або глюкозо-галактозна мальабсорбція; метаболічний ацидоз. **Спосіб застосування та дози.** Таблетки слід приймати, запиваючи достатньою кількістю води. Препарат приймають незалежно від прийому їжі, проте прийом препарату під час їди зменшує ризик розвитку постуральної гіпотензії. **Есенціальна гіпертензія.** Рекомендована початкова доза становить 12,5 мг на добу (1 таблетка вранці) протягом перших 2 днів лікування. Рекомендована підтримуюча доза — 25 мг на добу (1 таблетка по 25 мг вранці або 1 таблетка по 12,5 мг 2 рази на добу, вранці і ввечері). Максимальна разова доза становить 25 мг, максимальна добова доза не повинна перевищувати 50 мг. **Хронічна стабільна стенокардія.** Рекомендована початкова доза становить 12,5 мг 2 рази на добу (1 таблетка по 12,5 мг вранці і ввечері) у перші 2 дні лікування. Рекомендована підтримуюча доза — 25 мг 2 рази на добу (1 таблетка по 25 мг вранці та ввечері). У разі незадовільного ефекту через 14 днів лікування дозу можна збільшити до максимальної дози 50 мг 2 рази на добу (2 таблетки по 25 мг вранці і ввечері). **ХСН.** Дозу препарату потрібно встановлювати індивідуально, а її поступове підвищення слід проводити під ретельним наглядом лікаря. Карведилол не слід призначати пацієнтам із тяжкими порушеннями функцій печінки (див. розділ «Протипоказання»). Лікування карведилолом не можна припиняти раптово, особливо це стосується пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Припинення лікування слід проводити поступово, протягом 7–10 днів, наприклад, зменшуючи добову дозу вдвічі кожні три дні. **Побічні реакції:** головний біль, запаморочення, втома; депресія, постуральна гіпотензія, брадикардія, артеріальна гіпертензія, втрата свідомості – особливо на початку лікування, стенокардія, підвищене серцебиття, периферичні порушення кровообігу (холодні кінцівки), гіперволемія, задишка, астма, закладеність носа, набряк легенів, нудота, діарея, абдомінальний біль та ін. **Термін придатності.** 2 роки. **Упаковка.** Для таблеток 6,25 мг: по 15 таблеток у блистері. По 2 блистери у картонній паці. Для таблеток 12,5 мг, 25 мг: по 10 таблеток у блистері. По 3 блистери у картонній паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП №UA/13976/01/01, UA/13976/01/02, UA/13976/01/03. **Заявник.** Алвоген ІПКС С.ар.л. 5, Руе Хайєнхафф, L-1736, Зеннігерберг, Люксембург. **Виробник.** С.К. Лабормед-Фарма С.А. 44В Теодор Палладі, 3-ій район, Бухарест, код 032266, Румунія.

* Докладну інформацію див. в Інструкції для медичного застосування препарату.

Перед застосуванням ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

Інформація призначена для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику.

Інформація для професійної діяльності фахівця у галузі охорони здоров'я.

Представництво
«Алвоген Мальта Оперейшенс (РОУ) Лімітед»,
02002, м. Київ, Броварський проспект, 5и.
Тел./факс: (044) 517 75 00, www.alvogen.ua

Alvogen

Л.М. Ена, В.О. Артеменко, И.В. Мудрук, О.Г. Гаркавенко, В.А. Ярош, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев; В.Е. Кондратюк, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

β-адреноблокаторы в лечении хронической сердечно-сосудистой патологии: место карведилола

В 1988 году, через 40 лет после описания α- и β-адренорецепторов R.P. Ahlquist, создателям β-адреноблокаторов (БАБ) была присуждена Нобелевская премия. БАБ кардинально расширили возможности фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний и не только. Они оказались эффективными в лечении портальной гипертензии при циррозе печени, глаукоме, эссенциальном треморе, тиреотоксикозе.

Современную кардиологию невозможно представить без БАБ: наряду с тиазидными диуретиками они позволили улучшить прогноз при наиболее распространенных и значимых видах кардиальной патологии, демонстрируя несомненную эффективность на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. Вместе с тем группа БАБ разнообразна, и отдельные ее представители значительно различаются между собой по механизмам действия, области применения, безопасности и переносимости. БАБ третьего поколения – карведилол и небиволол – отличает наличие вазодилатирующего эффекта. Их способность улучшать чувствительность тканей к инсулину, снижать уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), повышать – высокой плотности (ЛПВП), смягчать коронарный вазоспазм, улучшать периферическое и почечное кровообращение, обеспечивать превенцию в отношении эректильной дисфункции определяют наилучший среди БАБ профиль клинической эффективности и безопасности, наибольшую область применения (F.Y. Fisker et al., 2015).

Карведилол – конкурентный ингибитор β₁-, β₂- и α₁-адренорецепторов без внутренней симпатомиметической активности. Его метаболит VM 910228 обладает антиоксидантным действием («ловушка радикалов»). Антиадренергическая, вазодилатирующая и антиоксидантная активность карведилола определяют его многочисленные фармакодинамические эффекты: влияние на системную и регионарную гемодинамику, ремоделирование сердца и сосудов, кардио- и вазопротективное, антиаритмическое действие.

Карведилол в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН)

Наибольшая доказательная база карведилола (как и других БАБ) нарабатана в отношении ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ): речь идет как о небольших, так и о широкомасштабных исследованиях, включивших более 15 тыс. пациентов (F.Y. Fisker et al., 2015). Первые исследования в рамках US Carvedilol Heart Failure Program у пациентов с ХСН II-IV функциональных классов (ФК) по NYHA ишемического и неишемического генеза показали снижение в сравнении с плацебо смертности на 65%, госпитализации по любой сердечно-сосудистой причине – на 27% (M. Packer et al., 1996). В австралийско-новозеландском исследовании карведилол у пациентов с ХСН ишемической этиологии снижал частоту наступления комбинированной конечной точки «смерть + госпитализация» на 26% (Australia – New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group, 1997).

В исследовании COPERNICUS (2289 пациентов) карведилол у больных с тяжелой ХСН (ФВ ЛЖ <25%) снижал общую смертность на 35%, частоту наступления комбинированной точки

«смерть + госпитализация по любой причине» – на 24%, значимо уменьшал длительность госпитализаций вне зависимости от расы, наличия сахарного диабета (СД), параллельного использования спиронолактона (M.B. Fowler, 2004). Благоприятный эффект препарата реализовался и у больных с недавним или рецидивирующим ухудшением функции сердца, а также при ФВ ЛЖ ≤15%. Прием карведилола приводил к снижению ФК по NYHA, повышению ФВ ЛЖ и толерантности к физической нагрузке – ФН (M. Packer et al., 2002). Последующий анализ результатов исследования COPERNICUS показал, что карведилол уменьшает прогрессирование и даже способствует частичному обратному развитию хаксисии у пациентов с тяжелой ХСН, что предполагает значимость длительной симпатической активации в генезе саркопенции у этой категории больных (A.L. Clark et al., 2017).

Сравнительный анализ эффективности карведилола и метопролола тартрата у 3209 пациентов с умеренной и тяжелой ХСН в исследовании COMET показал преимущество карведилола: дополнительное снижение общей смертности составило 17% (K. Pool-Wilson et al., 2003). В метаанализе 19 прямых сравнительных исследований карведилола и метопролола показано значительное повышение ФВ ЛЖ в группе карведилола – на 6,5 против 3,8% (M. Packer et al., 2001). Продемонстрирована большая эффективность карведилола по сравнению с метопрололом при ресинхронизирующей терапии (M.H. Ruwald, 2013). Метаанализ, в ходе которого сравнивали эффективность карведилола, атенолола, метопролола, бусиндола, бисопролола и небиволола, продемонстрировал наибольшее снижение смертности при приеме карведилола: для предотвращения 1 смерти требовалось пролечить 15 пациентов с систолической ХСН (S. Chatterjee et al., 2013). Более того, карведилол лучше переносился пациентами, чем другие БАБ. Карведилол оказался действеннее метопролола и в отношении увеличения продолжительности жизни: необходимо 9,2 человеко-года лечения, чтобы увеличить срок жизни на 1 год (W.C. Levy et al., 2009). В то же время в японской популяции больных ХСН (MAIN-CHF II) различий во влиянии карведилола и бисопролола на смертность и частоту госпитализаций не выявлено (M. Nogi et al., 2014). Недавний анализ данных трех регистров Норвегии, включавший более 6 тыс. пациентов с ХСН, не установил значимых различий между карведилолом, метопрололом сукцинатом и бисопрололом во влиянии на общую смертность (H. Frohlich et al., 2017).

В отличие от ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, немного исследований было проведено в отношении ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ с анализом исходов. В японском исследовании J-DHF результаты применения карведилола оказались нейтральными: не было различий во влиянии на сердечно-сосудистую смертность

и госпитализацию (K. Yamamoto et al., 2013). В последующем субанализе показал дозозависимый эффект: применение карведилола в стандартной, но не в низкой дозе ассоциировалось со снижением как сердечно-сосудистой смертности, так и незапланированных госпитализаций по поводу ХСН (K. Yamamoto, 2017).

Карведилол в лечении ишемической болезни сердца (ИБС)

Что касается стабильной стенокардии, то доказательная база в отношении влияния как карведилола, так и БАБ в целом на сердечно-сосудистые события и смертность отсутствует. В основном исследовалась его антиангинальная и антиишемическая активность. В 3-месячном многоцентровом сравнительном исследовании карведилол в большей мере, чем метопролол, увеличивал время до депрессии сегмента ST на 1 мм при ФН и демонстрировал хорошую переносимость в условиях увеличения дозы (R. Van der Does et al., 1999). Установлены значимая большая действенность карведилола по сравнению с верапамилем в снижении частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического артериального давления (САД) и двойного произведения в условиях проб с ФН, а также лучший профиль переносимости (U. Hauf-Zachariou et al., 1997). Высокую антиишемическую эффективность карведилола у больных со стабильной стенокардией объясняют наличием α₁-блокирующей активности, способствующей дилатации венечных сосудов и коллатералей постстенотической области, доказанным антиоксидантным эффектом, обеспечивающим его кардиопротекторное действие (R. Feuerstein, T.L. Yue, 1994). Благодаря спектру уникальных фармакологических свойств карведилол эффективен в улучшении перфузии миокарда и сохранении его сократительной функции (P. Gupta et al., 1990).

Более существенной представляется доказательная база касательно острого инфаркта миокарда (ИМ). Карведилол в дополнение к антиишемическому действию, вторичному по отношению к его гемодинамическим эффектам, наряду с антиоксидантным оказывает другие положительные влияния: уменьшает нейтрофильную инфильтрацию, апоптоз, миграцию гладкомышечных клеток. Торможение карведилолом постинфарктного ремоделирования сердца установлено в пилотном исследовании SHAPS, в котором карведилол снижал частоту развития серьезных кардиальных событий на 49%, а в подгруппе пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (<45%) значительно повышал ее (R. Abrencillo et al., 2012). В крупномасштабном исследовании CAPRICORN было впервые продемонстрировано, что в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) карведилол по сравнению с плацебо способен снизить общую смертность на 23%, риск внезапной сердечной смерти – на 26%, рецидива ИМ – на 41%, частоту



Л.М. Ена

комбинированной конечной точки «общая смертность + несмертельный ИМ» – на 29%, частоту желудочковых аритмий – на 76%, суправентрикулярных – на 52% (H.J. Dargie, 2001).

В метаанализе исходов у больных с острым ИМ (61 081 пациент) карведилол и метопролол в сравнении с плацебо снижали частоту кардиоваскулярных событий (на 37 и 22% соответственно), инфаркта (на 43 и 23% соответственно), не влияя при этом на общую и сердечно-сосудистую смертность, реваскуляризацию и регоспитализацию. Поскольку достоверных различий, подтверждающих преимущества карведилола над метопрололом, не получено, акцентируется на необходимости проведения дальнейших исследований (J. Li et al., 2017).

Карведилол в лечении артериальной гипертензии (АГ)

Оба основных патогенетических механизма АГ – увеличение сердечного выброса и повышение периферического сосудистого сопротивления – находятся под контролем симпатической нервной системы. В ранних контролируемых клинических исследованиях была доказана способность БАБ снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных АГ. В результате проведенных в дальнейшем метаанализов БАБ, которые долгие годы оставались препаратами первого ряда в лечении АГ, утратили свои позиции: стало очевидным, что БАБ не столь эффективны, как другие антигипертензивные препараты, в частности, в отношении снижения риска сердечно-сосудистой смерти и инсульта (L. Lindholm et al., 2005; C.S. Wiysonge et al., 2012; D. Ettehad et al., 2016). Однако включенные в метаанализ исследования касались БАБ второго поколения – атенолола и метопролола. Вазодилатирующие БАБ лишены большинства негативных свойств традиционных БАБ и регламентированы для использования Европейским обществом кардиологов (2013).

Согласно результатам метаанализа, включившего данные более 2,5 тыс. пациентов с АГ, уровень АД снижается уже после однократного приема карведилола, максимальный гипотензивный эффект развивается через 1-2 нед. Карведилол одинаково эффективен у больных моложе и старше 60 лет (U. Steinem, 1992). Карведилол не только не снижает чувствительность тканей к инсулину, но даже повышает ее (S. Jacob et al., 1998). У больных СД 2 типа с АГ карведилол, в отличие от атенолола, снижает уровни тошачковых глюкозы, инсулина и триглицеридов (ТГ), повышает чувствительность тканей к инсулину, сывороточные концентрации ЛПВП, тормозит процессы перекисного окисления липидов и липопротеинов (D. Giugliano et al., 1997). Положительное влияние карведилола на липидный профиль у больных АГ сопоставимо с таковым каптоприла (U. Hauf-Zachariou et al., 1993).

Продолжение на стр. 52.

Л.М. Ена, В.О. Артеменко, И.В. Мудрук, О.Г. Гаркавенко, В.А. Ярош, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев;
В.Е. Кондратюк, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

β-адреноблокаторы в лечении хронической сердечно-сосудистой патологии: место карведилола

Продолжение. Начало на стр. 51.

Отвечая на вопрос, какова реальная эффективность БАБ в лечении эссенциальной АГ, констатируют несомненные преимущества вазодилатирующих БАБ карведилола и небиволола с учетом плейотропной, антиоксидантной и противовоспалительной активности, которые, кроме предположительно большего влияния на развитие сердечно-сосудистых событий и смертности, определяют возможности его широкого применения у пациентов с АГ и коморбидной патологией (СД, метаболическим синдромом, хронической болезнью почек), у лиц пожилого возраста (С. Necht et al., 2017).

Целью исследования, проведенного на базе отдела клинической и эпидемиологической кардиологии Института геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины, была оценка клинической эффективности и безопасности карведилола (Карвиум, Alvogen, США) у больных гипертонической болезнью среднего и пожилого возраста.

Материал и методы исследования

Обследовано 25 больных в возрасте 45-74 года (средний возраст – 62±2 года) с нелеченной или неэффективно леченной АГ 1-2 степени. Длительность АГ – 5,7±1,7 года. У 15 больных в анамнезе верифицирована ИБС, стабильная стенокардия напряжения II ФК, у 5 – СД 2 типа, стадия компенсации.

Критерии исключения: ХСН III-IV ФК по NYHA, синоаурикулярная или атриоventрикулярная блокада, острый коронарный синдром, онкологические, эндокринные, инфекционные, ревматологические заболевания, печеночная и почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких.

Перед включением в исследование 8 пациентов не принимали антигипертензивных препаратов, 22 пациента длительно (не менее 3 мес) принимали ИАПФ, сартаны, кальциевые антагонисты или индапамид, 5 пациентов получали метформин, 16 – статины, 15 – ацетилсалициловую кислоту. Исходные клинические исследования проводились на 3-е сутки пребывания в стационаре, повторные – через 23-24 нед лечения. Начальная суточная доза карведилола – 25 мг/сут – увеличивалась в случае необходимости через 1 нед на 12,5 мг. Эффективная доза у больных АГ 1 степени составила 25 мг/сут, АГ 2 степени – 25-50 мг/сут. Двое больных дополнительно к карведилолу принимали гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг ежедневно.

Общеклиническое исследование включало физикальный осмотр, электрокардиографию (ЭКГ), ультразвуковое исследование внутренних органов, общий и биохимический анализы крови, анализ мочи. Измерялось офисное АД – САД и диастолическое АД (ДАД) в положении сидя и лежа, рассчитывалось пульсовое АД (ПАД). Морфофункциональное состояние сердца и интракардиальная гемодинамика изучались методом трансторакальной доплерокардиографии на аппарате Xario SSA-660A (Toshiba, Япония) по стандартной методике. Определялись и рассчитывались: толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) ЛЖ, конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объемы ЛЖ, масса миокарда (ММ) ЛЖ, ФВ ЛЖ, диастолический размер левого предсердия

(ЛП), минутный (МОК) и ударный (УО) объемы крови, общее периферическое (ОПСС) и эластическое сопротивление артериальной системы (Е_о), индекс жесткости (ИЖ) аорты, миокардиальный стресс (МС). Наличие и выраженность диастолической дисфункции оценивались согласно регламентированному диагностическому критерию – соотношению Е/Е'. Изучались параметры электрической негетомогенности миокарда на основе регистрации поздних потенциалов предсердий (ППП) и желудочков (ППЖ), дисперсии интервалов Q-T и QRS методом ЭКГ высокого разрешения на аппарате Megacart (Siemens, Германия, программная версия – 4,8). Регистрация биоэлектрической активности миокарда проводилась до и в течение первых 15 с восстановительного периода после пробы с ФН на велоэргометре фирмы Elema: мощность работы составляла 50 Вт в течение 5 мин, скорость педалирования – 45-60 в 1 мин. ФН прекращали согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета программ Statistics. Рассчитывали средние величины, их стандартные ошибки и 95% доверительный интервал, проведен корреляционный анализ. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для связанных выборок.

Результаты и их обсуждение

Хорошая переносимость терапии карведилолом сочеталась с улучшением симптоматики: уменьшение частоты и интенсивности головных болей, повышение переносимости ФН. Развитие брадикардии с появлением жалоб на слабость и утомляемость зарегистрированы у 1 больного. У всех пациентов с АГ 1 степени при монотерапии достигнут целевой уровень АД – <140/90 мм рт. ст., при комбинированной терапии у 20 пациентов с АГ 2 степени достигнуто целевое АД и у 2 пациентов отмечен удовлетворительный гипотензивный эффект – САД снижалось на 10-15 мм рт. ст. Различий в эффективности препарата у больных среднего и пожилого возраста не выявлено.

Применение карведилола приводило к достоверному снижению всех переменных АД (табл. 1). Количественно наиболее значительно снижались САД и ПАД, повышенные значения которых в связи с повышением жесткости аорты и артерий крупного калибра характерны для пациентов старших возрастных групп и которые являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых событий и смерти. Аналогичные данные, свидетельствующие о высокой антигипертензивной активности карведилола, получены в многочисленных клинических исследованиях (В. Kronig et al., 1990; М. Perocchio et al., 1996).

Антигипертензивное действие карведилола было обусловлено уменьшением как сердечного выброса за счет существенного замедления ЧСС, так и тенденции к снижению периферического сопротивления (табл. 1). Уменьшение ОПСС присуще карведилолу как вазодилатирующему БАБ (F.Y. Fisker et al., 2015). Об улучшении упругих свойств артерий свидетельствует уменьшение эластического сопротивления (Е_о) и локальной аортальной жесткости (ИЖ).

Таблица 1. Динамика показателей системной гемодинамики и жесткости аорты под влиянием лечения препаратом Карвиум

Показатель	До лечения	После лечения	Величина сдвига, %
САД, мм рт. ст.	164±2	139±2	-25±1*
ДАД, мм рт. ст.	97±1	85±1	-12±1*
ПАД, мм рт. ст.	67±2	54±1	-13±1*
ЧСС, уд/мин ⁻¹	69±1	64±1	-5,0±1*
МОК, л/мин	6,1±0,2	5,6±0,2	-0,5±0,2*
УО, мл	89,0±3,0	88,0±2,1	-1,0±1,0
ОПСС, кпа·с·л ⁻¹	185±6,0	176±7	-9±5
Е _о , кпа·м ⁻⁷	159,0±6,1	130,7±5,5	-28,3±5,1*
ИЖ, усл. ед.	17,6±1,6	13,9±1,2	-3,7±0,9*

Примечание. Здесь и далее *p<0,05 в сравнении с исходными данными.

Таблица 2. Динамика показателей морфофункционального состояния сердца под влиянием лечения препаратом Карвиум

Показатели	До лечения	После лечения	Величина сдвига, %
КДО, мл	134±3,1	130±3,7	-4±1*
КСО, мл	45±2,5	42±1,4	-3±0,6*
ФВ ЛЖ, %	66,4±2,0	67,7±1,5	1,3±0,5*
ЛП, см	4,02±0,11	3,90±0,09	-0,12±0,06*
МЖП, см	1,18±0,02	1,10±0,02	-0,08±0,01*
ЗС, см	1,14±0,01	1,08±0,01	-0,06±0,01*
ММ ЛЖ, г	167,2±3,9	151,7±4,8	-15,5±3,7*
Е/а, усл. ед.	0,89±0,04	0,92±0,04	0,03±0,02
Е/Е', усл. ед.	7,0±0,3	6,2±0,3	-0,8±0,2*
МС, · 10 ⁻⁴ мм рт. ст.	158,1±5,2	132,6±4,5	-25,5±3,9*

Таблица 3. Динамика биохимических показателей

Показатели	До лечения	После лечения	Величина сдвига, %
Глюкоза, ммоль/л	6,6±0,6	6,6±0,6	-0,2±0,2
Мочевая кислота, ммоль/л	364±15	342±13	-22±12
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	83,6±6,0	92,1±5,6	8,5±4,3
Общий ХС, ммоль/л	5,8±0,3	5,1±0,2	-0,7±0,2*
ТГ, ммоль/л	1,8±0,2	1,6±0,1	-0,2±0,1*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,04	1,4±0,05	0,1±0,1
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,9±0,3	3,4±0,2	-0,5±0,2*

Под влиянием лечения карведилолом отмечены положительные изменения со стороны морфофункционального состояния сердца (табл. 2). Снижение ММ ЛЖ объяснялось уменьшением как толщины МЖП и ЗС, так и объемов ЛЖ, что позволяет расценивать тип регрессии гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) как нормометрическое ремоделирование. Согласно литературным данным степень регресса ГЛЖ, утончения МЖП и ЗС при лечении карведилолом варьирует в широких пределах (Н. Eichstaedt et al., 1992; Н. J. Why, P. J. Richardson, 1992). Уменьшение ММ ЛЖ и размеров ЛП, камер ЛЖ, улучшение систолической функции ЛЖ уже через 12 нед применения карведилола наблюдалось у больных ХСН в украинском многоцентровом исследовании КОРИОЛАН (Л.Г. Воронков и соавт., 2006).

На фоне проводимого лечения увеличилась ФВ ЛЖ. Наблюдаемое некоторое уменьшение диастолического размера ЛП, параметра Е/Е' указывает на улучшение диастолического наполнения ЛЖ. О сопряженности процессов обратного развития ГЛЖ с уменьшением диастолической дисфункции ЛЖ свидетельствует корреляция между динамикой ММ ЛЖ и размера ЛП (r=0,40, p<0,05), параметром Е/Е' (r=0,38, p<0,05). Улучшение как систолической, так и диастолической функции ЛЖ при терапии карведилолом отмечалось и в других исследованиях (Н. J. Why, P. J. Richardson, 1992). Антигипертензивный эффект карведилола – регресс ГЛЖ с уменьшением толщины стенок миокарда и размеров полости ЛЖ в систолу и диастолу – сопровождался уменьшением МС, главного стимула развития ГЛЖ.

Наряду с морфофункциональным, при лечении карведилолом установлено и обратное электрическое ремоделирование сердца – восстановление электрической гомогенности миокарда, что является важной мишенью антигипертензивной терапии (R. Uhlir et al., 1994). При анализе дисперсии интервалов Q-T – показателя, характеризующего негетомогенности и разнородности процесса реполяризации, достоверных сдвигов не обнаружено. Вместе с тем на фоне уменьшения диастолической дисфункции ЛЖ и размеров ЛП частота регистрации ППП снизилась с 40 до 5%

(p<0,05). Если частота регистрации ППЖ в покое не изменилась (45% до и 35% после лечения), то в условиях ФН наблюдалась положительная динамика: число пациентов с ППЖ уменьшилось с 40 до 20% (p<0,1). Динамику ППЖ можно трактовать как значимость динамического компонента, связанного с антиишемической активностью карведилола. О последнем свидетельствует анализ антиангинальной активности карведилола. В подгруппе пациентов с коморбидной ИБС, стенокардией напряжения достоверно снизилось количество эпизодов стенокардии (с 4,8±0,2 до 1,1±0,1) и число потребляемых таблеток нитроглицерина (с 3,9±0,2 до 1,4±0,1).

При изучении биохимических показателей крови установлено достоверное снижение уровней холестерина (ХС) ЛПНП, ТГ. Метаболически благоприятный профиль карведилола, в частности повышение толерантности к углеводам, снижение атерогенности липидов и липопротеинов крови, – установленный в многочисленных исследованиях факт (D. Giuliano et al., 1997; F.Y. Fisker et al., 2015).

Таким образом, анализ данных рандомизированных клинических исследований, метаанализов, национальных и международных рекомендаций свидетельствует о высокой эффективности и безопасности вазодилатирующего БАБ карведилола при широком спектре хронической сердечно-сосудистой патологии – АГ, ИБС, СН, нарушениях ритма сердца. У больных гипертонической болезнью среднего и пожилого возраста карведилол (Карвиум, Alvogen, США) обеспечивает эффективный контроль повышенного АД: антигипертензивное действие препарата обеспечивается за счет снижения как сердечного выброса, так и общего периферического и эластического сопротивления артериальной системы. Регресс ГЛЖ под влиянием карведилола сопровождается улучшением его систолической и диастолической функции, уменьшением явлений электрической негетомогенности миокарда. Карвиум отличается не только благоприятный профиль безопасности, но и положительные метаболические эффекты – уменьшение атерогенности липидного профиля крови.

Список литературы находится в редакции.



Опубликованы первые результаты пилотного когортного исследования информативности ускоренной ультразвукографии легких в комбинации с эхокардиографией у пациентов с острой сердечной недостаточностью

Острая сердечная недостаточность (ОСН) остается одной из ведущих причин неотложной госпитализации пациентов с установленным кардиоваскулярным заболеванием. Несмотря на достаточно большое количество рекомендаций, подготовленных медицинскими ассоциациями высокого уровня репутации, и широкое внедрение последних в рутинную клиническую практику, смертность от ОСН остается высокой в большинстве стран мира, что подчеркивает настоятельную необходимость совершенствования методов диагностики и лечения этого состояния, основанных на доказательствах.

Действительно, пациенты с ОСН представляют собой достаточно гетерогенную группу с различными кардиоваскулярными заболеваниями и гемодинамическими фенотипами. По мнению некоторых экспертов, персонализированная терапия, основанная на индивидуальных характеристиках пациентов, может быть реальным способом достижения более высокой эффективности лечения ОСН. Действующие клинические рекомендации по профилактике и лечению ОСН рассматривают необходимость ежедневной оценки витальных функций, симптомов ОСН, включая показатели объемной «перегрузки» миокарда, объема циркулирующей крови, массы тела и суточного диуреза, а также функции почек у госпитализированных пациентов с ОСН. При этом таргетная терапия ОСН, основанная на измерении циркулирующего уровня натрийуретических пептидов (НУП), скорее всего, не способствует улучшению клинических исходов. В этом контексте дополнительный мониторинг величины индекса нижней полой вены, соотношения скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ) к скорости движения септального сегмента митрального кольца (E/e') с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) и персистенции жидкости в легких с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) легких соответственно позволяют в режиме реального времени оценивать риски неблагоприятных клинических исходов. Кроме того, ЭхоКГ может оказаться полезной с точки зрения идентификации основной причины развития ОСН и его гемодинамического фенотипа. Однако на сегодняшний день не было проведено исследований по ежедневному мониторингу эффективности терапии ОСН с использованием комбинированного протокола ЭхоКГ и УЗИ легких.

Авторы предположили, что индивидуальная агрессивная терапия ОСН, проводимая под контролем кардиоторакальной ультразвукографии (КТУСГ), может позволить более эффективно контролировать объемную «перегрузку» миокарда, что, возможно, сократит пребывание пациента в стационаре и улучшит прогноз. Таким образом, основной целью этого небольшого нерандомизированного одноцентрового когортного исследования было оценить эффективность ежедневной терапии ОСН, проводимой с использованием КТУСГ, с точки зрения улучшения различных параметров «перегрузки» объемом, включая индекс нижней полой вены, соотношение E/e' , по сравнению с клиническими признаками объемной «перегрузки» малого круга кровообращения, уровнем НУП и объемом диуреза. Вторичной целью этого исследования было оценить безопасность терапии ОСН под контролем КТУСГ, а также ее влияние на прогноз после выписки из стационара.

Результаты. В исследование были включены 20 пациентов (средняя фракция выброса, ФВ ЛЖ – 42%), госпитализированных с ОСН, лечение которых проводилось под контролем КТУСГ и было направлено на реверсию симптомов отека легких и плеврального выпота (исследуемая группа). Результаты лечения этих больных были сопоставлены с таковыми из стандартной выборки 100 пациентов с ОСН, обследованных ранее (группа контроля). КТУСГ выполнялась ежедневно одним и тем же опытным специалистом, а полученные результаты использовались для последующей интенсификации стандартного лечения ОСН, включающего диуретики, вазодилататоры, антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Использование иных классов лекарственных средств, таких как β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, было возможным при отсутствии стандартных противопоказаний к их применению, включая явления тканевой гипоперфузии, системной гипотензии, олигурии/анурии, умеренной или тяжелой почечной дисфункции. Анализ полученных данных показал, что лечение ОСН, проведенное под контролем КТУСГ, приводило к значительному уменьшению индекса нижней полой вены, соотношения E/e' , концентрации НУП, реверсии отечного синдрома и исчезновению плеврального выпота ($P < 0,05$ для всех случаев) на фоне меньшей средней продолжительности госпитализации по сравнению с группой контроля. При выписке пациентов из стационара ЭхоКГ-признаки реверсии объемной «перегрузки» миокарда чаще детектировались в исследуемой группе, чем в контрольной ($P < 0,05$ для всех случаев), тогда как существенной разницы между группами в этом отношении в начале госпитализации обнаружено не было. Исследуемая группа пациентов продемонстрировала лучшую 6-месячную выживаемость, чем контрольная, в отношении комбинированной конечной точки, представленной как смертность от всех причин и потребность в повторной госпитализации вследствие ОСН (log rank $P = 0,017$). Между группами пациентов не было установлено существенной разницы в частоте нежелательных побочных эффектов, ассоциированных с проведением медикаментозной терапии.

Комментарий. Это исследование было специально разработано для подтверждения эффективности протокола КТУСГ по сравнению со стандартным подходом в отношении модификации терапии ОСН. Результаты наблюдения за больными ОСН исследуемой группы сравнивались с результатами терапии

более крупной популяции, которые лечились по стандартным ежедневным протоколам во время периода госпитализации. В целом пациенты в исследуемой группе продемонстрировали улучшение прогноза по отношению к контрольной группе в основном благодаря сокращению частоты повторных госпитализаций. Действительно, в контрольной группе почти половина пациентов были выписаны с остаточными застойными явлениями в легких и одышкой в состоянии покоя, что свидетельствует о низкой частоте достижения эволюционного состояния перед выпиской. Эти результаты хорошо согласуются с данными предыдущих исследований, подчеркивая сложность достижения эволюционного состояния при госпитализации по поводу ОСН, несмотря на то, что остаточная гиперволемика оказывает негативное влияние на ближайший и отдаленный прогноз, что и было подтверждено в этом исследовании. Факторы, объясняющие трудности достижения адекватной эволюции во время терапии ОСН на госпитальном периоде не в полной мере изучены. Полагают, что последние могут включать чрезмерную внутривенную гидратацию во время длительных госпитализаций, резистентность к диуретикам, неадекватное дозирование диуретиков, что приводит к отрицательному балансу натрия и жидкости. Для некоторых пациентов, по-видимому, более важным в прогностическом плане является не столько «перегрузка» объемом, сколько некорригированная вазоконстрикция, тканевая гипоперфузия, гипотензия и неадекватное распределение жидкости во внеклеточном объеме, что, вероятно, требует индивидуального подхода к режиму введения вазодилататоров и диуретиков. Медикаментозная терапия ОСН может также быть модифицирована вследствие высокого риска побочных эффектов, главным образом острого повреждения почек (ОПП) и повышения вязкости крови, которые теоретически могут возникать в результате избыточной диуретической терапии. Вместе с тем ОПП при ОСН может явиться результатом системных венозных тромбозов и гиперволемии, и в этом случае достижение эволюционного состояния может, наоборот, улучшить функцию почек и клинические исходы. Все это подчеркивает важность гемодинамического мониторинга при лечении ОСН, особенно в случае ОПП, резистентности к диуретической терапии, тканевой гипоперфузии, системной гипотензии, риске тромбозов и тромбоэмболий. Результаты проведенного исследования показывают, что таргетная терапия ОСН, проведенная под контролем КТУСГ, вероятно, более эффективна, чем терапия, основанная на оценке клинических данных и уровне НУП, что, без сомнения, необходимо подтвердить в условиях специально спланированного крупного рандомизированного клинического исследования.

J. Ohman, V.-P. Harjola, P. Karjalainen, J. Lassus ESC Heart Failure, 2018; 5: 120-128.

Опубликованы данные национального регистра Испании, касающиеся возможности использования механических поддерживающих устройств в качестве временной терапии у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, ожидающих трансплантацию сердца

В последние годы нехватка доноров и длительное время ожидания процедур трансплантации привели к постепенному увеличению числа кандидатов, которым в качестве промежуточного этапа во время ожидания трансплантации сердца выполнялась механическая поддержка кровообращения с помощью вспомогательных устройств. Имплантированные устройства для механической поддержки ЛЖ обеспечивают наилучшие клинические результаты у стабильных пациентов с тяжелой изолированной левожелудочковой СН. Имплантация подобных устройств может приводить к клинической стабилизации у пациентов, нуждающихся в бивентрикулярной механической поддержке, а также у тех, кто находится в состоянии острой декомпенсации СН. Имплантация механических устройств не рекомендуется пациентам с кардиогенным шоком, которым на первом этапе лечения необходимы аортальная контрпульсация и временная внешняя механическая поддержка кровообращения. Дальнейшее ведение таких пациентов после реверсии клинических признаков кардиогенного шока на фоне временной механической поддержки кровообращения остается клинической проблемой, хотя большинство из них являются кандидатами для трансплантации сердца. В настоящее время многие исследователи рассматривают переход от временной механической поддержки кровообращения к имплантированным механическим устройствам как мост (bridge-терапия) к трансплантации сердца; однако эффективность этой стратегии нуждается в изучении. В качестве альтернативного варианта для некоторых больных после реверсии клинических признаков кардиогенного шока в некоторых странах выполняется ускоренная стратегия трансплантации сердца. В глобальном масштабе использование внешней механической поддержки кровообращения с последующей имплантацией механических поддерживающих устройств в качестве bridge-терапии в период ожидания трансплантации сердца является привлекательным. В Испании это самый распространенный способ выполнения подобных вмешательств, что обуславливается как жесткими экономическими ограничениями на доступ к имплантированным механическим устройствам поддержки кровообращения, так и достаточно высокой доступностью доноров, что и обеспечивает подобный подход. Опыт испанских специалистов, основанный на использовании различных вариантов механической поддержки ЛЖ как промежуточной терапии перед трансплантацией сердца у пациентов с ОСН, дает уникальную возможность усовершенствовать знания о клинической результативности этой довольно необычной стратегии лечения.

Продолжение на стр. 55.

ДІОКОР

ПОДВІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ

ВАЛСАРТАН 80 МГ + ГІДРОХЛОРТІАЗИД 12,5 МГ
ВАЛСАРТАН 160 МГ + ГІДРОХЛОРТІАЗИД 12,5 МГ



- **ЕФЕКТИВНО ЗНИЖУЄ ТИСК ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ¹**
- **ЗАБЕЗПЕЧУЄ ОРГАНОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ²**
- **НЕ МАЄ ЕФЕКТУ «ВИСЛИЗАННЯ»³**



1. Wellington K, Faulds DM. Valsartan/hydrochlorothiazide: a review of its pharmacology, therapeutic efficacy and place in the management of hypertension. *Drugs*. 2002;42(13):1983-2005.
2. Black HR, Bailey J, Zappe D, Samuel R. Valsartan; more than a decade of experience. *Drugs*. 2009;69(17):2393-414.
3. Радченко А.Д. Артеріальна гіпертензія, 2014; 2(34): с. 97-111.

ПРЕПАРАТ
РОКУ 2016

ПЕРЕМОЖЕЦЬ ЩОРІЧНОГО КОНКУРСУ
ПРОФЕСІОНАЛІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ
«ПАНАЦЕЯ» 2016 РОКУ

ЗАТВЕРДЖЕНО. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 30.05.2013, № 454; Реєстраційне посвідчення № UA/8318/01/02, № UA/8318/01/01. ЗМІНИ ВНЕСЕНО: Наказ Міністерства охорони здоров'я України 04.09.2015 № 578. СКОРЮЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІОКОР 80 / ДІОКОР 160 (DIOCOR80) / (DIOCOR160). Діюча речовина: валсартан, гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 160). Лікарська форма: таблетки. Фармакотерапевтична група: комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II, валсартан та діуретики. Код АТХ С09DA03. Фармакологічні властивості: діокор - антигіпертензивний препарат, до складу якого входять антагоніст рецепторів ангіотензину II і тiazидний діуретик. Валсартан — активний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II, призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу АТ1, які відповідають за ефекти ангіотензину II. У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. Точкою дії тiazидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових каналів. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення із сечки калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Показання: артеріальна гіпертензія у пацієнтів, для яких неефективна монотерапія. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонамідів. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз і холестази. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкаліємія, симптоматична гіперурикемія, Вагітні та жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м²). Побічні реакції: тахікардія, артеріальна гіпотензія, васкуліти, нейтропенія, тромбоцитопенія, головний біль, запаморочення, гіпестезія, парестезія, синкопе, безсоння, сонливість, шум/дзвін у вухах, вертиго, середній отит, порушення зору, назофарингіт, кашель, закладеність носа, бронхіт, гострий бронхіт, біль у грудях, задишка, фаринголарингеальний біль, синусит, діарея, абдомінальний біль, диспепсія, сухість у роті, гастроентерит, нудота, гіперкаліємія, зневоднення, полакіурія, підвищене потовиділення, висипання, свербіж, реакція гіперчутливості/алергії, включаючи сироваткову хворобу, біль у спині, артралгія, судороги м'язів, розтягнення м'язів, біль у ший, біль у кінцівках, розтягнення зв'язок, міалгія, артрит, стомленість, нервозність, астенія, підвищення температури, вірусні інфекції, набряк, периферичний набряк, ангіоневротичний набряк, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівнів білірубину, креатиніну і азоту сечовини, зниження рівня гемоглобіну та показників гематокриту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску: за рецептом.

Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар І. Лепсе, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.



Швейцарська якість, українська ціна

ТОВ ФАРМА СТАРТ | бульвар Івана Лепсе, 8 | Київ |
03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія
Телефон: +38 044 281 2333 | www.acino.ua



Продолжение. Начало на стр. 53.

Результаты. В рамках исследования ASIS-TC (Use of short-term mechanical circulatory support devices as a bridge to urgent heart transplantation in Spain), которое представляет собой национальный ретроспективный регистр пациентов, находящихся на механической поддержке кровообращения и отобранных для urgentной трансплантации сердца, изучены клинические данные о 291 взрослом пациенте, находившихся с 2010 по 2015 год в 16 испанских медицинских учреждениях различного уровня. Оценивалась вероятность выживания после оформления листа ожидания трансплантации сердца и количество неблагоприятных клинических событий. Во время ожидания трансплантации сердца 169 (58%) пациентам выполнялась веноартериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (VA-ECMO), 70 (24%) – временная механическая поддержка кровообращения вспомогательными устройствами для ЛЖ (T-LVAD) и 52 (18%) проводилась временная бивентрикулярная вспомогательная механическая поддержка кровообращения (T-BiVAD). Семи пациентам прекратили выполнение VA-ECMO и перешли к использованию временных вспомогательных устройств ЛЖ во время ожидания трансплантации сердца. Среднее время проведения T-LVAD составляло 13,1±12,6 суток. Среднее время от оформления листа ожидания до трансплантации сердца составляло 7,6±8,5 суток. В целом 230 (79%) пациентам была выполнена трансплантация сердца, при этом 54 (18,6%) больных умерли во время проведения различных процедур механической поддержки кровообращения. Послеоперационная смертность после трансплантации сердца составляла 33,3; 11,9 и 26,2% для пациентов, которые до процедуры трансплантации получали VA-ECMO, T-LVAD и T-BiVAD соответственно (P=0,008). Общая выживаемость от оформления листа ожидания до выписки из стационара составила 54,4; 78,6 и 55,8% соответственно (P=0,002). Поддержка T-LVAD была независимым предиктором более низкого риска смерти в течение первого года после оформления листа ожидания (отношение шансов 0,52; 95% доверительный интервал 0,30-0,92). Пациенты, получавшие VA-ECMO, показали самый высокий уровень неблагоприятных клинических событий, связанных с поддержкой кровообращения. Таким образом, временные устройства механической поддержки кровообращения могут использоваться для повышения вероятности выживания кандидатов на трансплантацию сердца, находящихся в критическом состоянии, в условиях короткого времени ожидания, как это имеет место в Испании.

Комментарий. В национальном регистре Испании успешность стратегии по выполнению urgentной трансплантации сердца в виде снижения краткосрочной смертности была связана с bridge-терапией в виде выполнения T-LVAD перед трансплантацией. Эти результаты необходимо интерпретировать в контексте тяжести состояния больных, отобранных для трансплантации сердца. Большинству пациентов с профилями INTERMACS 1 или 2 с сопутствующими признаками гемодинамического дефицита и полиорганной дисфункции необходимы вспомогательные методы терапии, такие как механическая вентиляция, высокодозированные вазоактивные препараты или механическая поддержка кровообращения. В отсутствие других эффективных терапевтических альтернатив urgentная трансплантация сердца является реальным выбором, особенно у относительно молодых пациентов (средний возраст – 51 год) с относительно низкой распространенностью предшествующих коморбидных состояний при доступности доноров органов.

Интересно, что у пациентов, получавших в качестве механической bridge-терапии VA-ECMO, в наиболее короткий срок выполнялась urgentная трансплантация сердца. Вероятно, что VA-ECMO позволяет достаточно быстро уменьшить выраженность моноорганной недостаточности, что позволяет выполнять urgentную трансплантацию сердца. В остальных случаях для стабилизации пациентов и повышения вероятности выживания перед трансплантацией сердца требуется выполнение T-LVAD. В целом результаты национального регистра Испании показывают, что T-LVAD ассоциируется с более благоприятными результатами, чем bridge-терапия в виде T-BiVAD или VA-ECMO перед urgentной трансплантацией сердца.

E. Barge-Caballero, L. Almenar-Bonet, F. Gonzalez-Vilchez, et al.
European Journal of Heart Failure, 2018; 20 (1): 178-186.

Опубликованы данные, подтверждающие существование взаимосвязи между сердечной недостаточностью и нарушением микробиома кишечника

Несмотря на современные варианты лечения, хроническая СН (ХСН) по-прежнему ассоциируется с плохим прогнозом и высокой смертностью, превышающей 50% за 5 лет. Более того, растущая распространенность ХСН приводит к огромным экономическим затратам систем здравоохранения. В этой связи необходимо более глубокое понимание патофизиологии заболевания, поскольку это может привести к появлению новых концепций эволюции ХСН и, в конечном счете, новых терапевтических подходов. В этом контексте было высказано предположение о том, что ХСН нельзя рассматривать исключительно как кардиоваскулярное заболевание, а скорее как системную полиорганную недостаточность. Эта точка зрения может быть расширена понятием голобионта, определяющим хозяина и все его симбиотические микроорганизмы как цель терапевтических вмешательств, а нарушение микробиома кишечника, вероятно, может играть важную роль в патогенезе ХСН.

Недавно сообщалось, что ХСН ассоциируется с нарушенной функцией эпителия кишечника, вероятно, в результате снижения кишечной перфузии и ишемии стенки. Это приводит к увеличению проницаемости эпителия кишечника для кишечных бактерий и/или их эндотоксинов, включая липополисахариды (ЛПС), которые транслоцируются в системный кровоток. Действительно, высокая концентрация ЛПС в печеночных венах пациентов с ХСН ассоциируется с нарушением микробиома кишечника и непосредственно коррелируют с выраженностью системной воспалительной реакции. Хорошо известно, что ХСН ассоциируется с провоспалительной активацией, которая может быть вызвана или усугублена указанным выше патогенетическим механизмом и тем самым косвенно влиять на функцию кардиомиоцитов. Следует отметить, что у пациентов с ХСН была обнаружена избыточная бактериальная биопленка, преимущественно состоящая из бактерий *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella* и *Yersinia*, а также нескольких видов *Candida* на поверхности эпителия кишечника, что коррелировало с усиленным иммуноглобулиновым А-антилипидполисахаридным ответом. Настоящее исследование нацелено на первое всестороннее описание кишечного бактериального профиля у пациентов с острой декомпенсацией ХСН или стабильной ХСН.

Результаты. Кишечный микробиом изучался у 20 пациентов с ХСН (ФВ ЛЖ ≤35%) ишемической или неишемической этиологии путем применения высокопроизводительного секвенирования гена бактериальной 16S рРНК. Микробные профили сравнивали с пациентами группы контроля (n=20), у которых ХСН была исключена на основании клинических критериев и нормального уровня NT-proMНУП сыворотки. Согласно индексу размножения Шеннона на основе распределения операционных таксономических единиц (OTU), у пациентов с ХСН обнаружен более низкий индекс разброса по сравнению с пациентами контрольной группы (P=0,01). При тестировании обилия родов микроорганизмов в кишечнике была обнаружена тенденция к уменьшению альфа-разнообразия (богатства видового состава) именно у больных ХСН. Оценивая индивидуальное обилие измеримой микробиоты (СММ), исследователи наблюдали значительное снижение у больных ХСН количества кориобактерий, *Blautia*, *Collinsella*, *Erysipelotrichaceae*, *Ruminococcaceae*. Таким образом, пациенты с ХСН продемонстрировали значительно уменьшенное разнообразие микробиома в кишечнике, а также снижение уровня регуляции основных кишечных бактериальных групп. Исследователи считают, что эти данные подтверждают гипотезу непосредственного участия измененного микробиома кишечника как потенциального триггера прогрессирования ХСН.

Комментарий. В настоящем исследовании авторы оценивали состав и структуру кишечной микробиоты у пациентов с ХСН с использованием неинвазивно получаемых фекальных образцов и сравнили микробиологию стула определенного пациента с ХСН с контрольным образцом, взятым у здорового пациента, проживающего в том же регионе. При этом каждый контрольный образец сопоставлялся с конкретным случаем в зависимости от возраста, пола, индекса массы тела и статуса курения. Данные микробиомов контрольной группы соответствовали имеющимся ранее исследованиям «нормального» состава микробиома кишечника.

К настоящему времени это первый систематический анализ бактериальной микробиоты кишечника у пациентов с ХСН, который проведен с использованием высокопроизводительного секвенирования последовательностей генов бактериальной 16S рРНК. Анализ полученных данных выявил четкие различия в СММ микробиоты у пациентов с ХСН и здоровых лиц. Обсуждая многочисленные внешние (потребление пищи, прием медикаментов, окружающая среда) и внутренние факторы, влияющие на состав микробиома кишечника, авторы исследования старались минимизировать влияние диетических привычек (например, диеты с высоким содержанием жиров), исключая пациентов, потребляющих несбалансированное питание, хотя отдельные эффекты питания не могли быть учтены полностью, поскольку пациенты с острой декомпенсацией ХСН не соблюдали стандартизованного рациона.

В равной степени ХСН способна влиять на профиль кишечной микрофлоры. Так, хорошо известно, что провоспалительная активация при ХСН может быть вызвана персистенцией ЛПС кишечного происхождения. Вследствие системного воспаления эпителиальная дисфункция сосудов кишечника и, в конечном счете, повышенная проницаемость его стенки приводят к появлению новых иммуногенных эпитопов, которые индуцируют синтез аутоантител и усугубляют провоспалительную активацию.

Возможно, что нарушение баланса жидкости и электролитов у пациентов с ХСН вследствие неадекватной диуретической терапии может ухудшать перфузию кишечника, вызывая гипоксемию и эпителиальную дисфункцию. Кроме того, снижение перистальтической активности кишечника при ХСН приводит к удлинению времени контакта бактерий и пищевых компонентов со стенкой кишечника и тем самым модифицирует бактериальный запас энергетических субстратов, способных вызвать существенный бактериальный сдвиг в структуре микробиома. В определенной степени диуретики могут модулировать этот эффект. В целом измененная колонизация кишечника бактериями на фоне истощения отдельных представителей микробиоты может быть триггерным фактором прогрессирования ХСН. Вероятно, требуются более крупные исследования, сосредоточенные на патогенетических механизмах влияния микробиоты кишечника на формирование и прогрессирование ХСН.

M. Luedde, T. Winkler, F.A. Heinsen, et al. *ESC Heart Fail*. 2017; 4 (3): 282-290.

Статья напечатана в журнале «Сердечная недостаточность и коморбидные состояния», № 1, 2018.

Подготовил Александр Збрицкий

Торарен

ВИСОКОАКТИВНИЙ ДІУРЕТИК



Знижує АТ

Відводить зайве



Торасемід 10 мг №30, №80



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить торасеміду 10 мг; Таблетка плоскоциліндричної форми з фаскою та рискою, білого або майже білого кольору. **Фармакотерапевтична група.** Сечогінні препарати. Високоактивні діуретики. Код АТХ С03С А04. **Показання.** Лікування та профілактика рецидивів набряків та/або вилотів, спричинених серцевою недостатністю. **Спосіб застосування та дози.** Лікування розпочати із застосування добової дози 5 мг торасеміду, що становить ½ таблетки лікарського засобу Торарен. Зазвичай ця доза вважається підтримуючою. Якщо добова доза 5 мг є недостатньою, то слід застосовувати добову дозу 10 мг торасеміду, яку призначає лікар щоденно. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Реєстраційне посвідчення МОЗ України** №УА/11688/01/01 з 19.05.2017. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Сучасний погляд на діуретичну терапію в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю

За матеріалами науково-практичної конференції «Терапевтичні читання» (14-15 березня, м. Вінниця)

Хронічна серцева недостатність (ХСН) має надзвичайно високі темпи зростання в популяції, зокрема серед населення України. При цьому дуже драматичною видається ситуація щодо частоти загострень ХСН і смертності в пацієнтів із цим синдромом.



Сучасні підходи до діагностики та лікування ХСН, які зазначені в останній версії європейських рекомендацій щодо ведення пацієнтів із ХСН, висвітлив у своїй доповіді завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Валерій Павлович Іванов.

Лектор зазначив, що ХСН має вкрай несприятливий прогноз навіть порівняно з онкологічними захворюваннями різної етіології. Приблизно 50% пацієнтів із маніфестованою ХСН помирають упродовж 4 років; смертність серед хворих на ХСН у 10 разів перевищує цей показник у популяції в цілому. Навіть за наявності сучасного лікування виживаність пацієнтів із клінічно маніфестованою ХСН протягом 5 років є нижчою, ніж при вперше діагностованих злоякісних пухлинах усіх локалізацій.

Деякі аспекти діагностики ХСН відповідно до європейських рекомендацій

У нових рекомендаціях Європейського товариства кардіологів змінено класифікацію ХСН: збільшено кількість варіантів (типів) СН до трьох. Якщо раніше йшлося про хворих із зниженою фракцією викиду лівого шлуночка – ФВ ЛШ <40% (вони мають гірший прогноз і повинні отримувати етіологічне базове лікування, розроблене виключно для цієї категорії пацієнтів), а також пацієнтів зі збереженою ФВ (ліпший прогноз, але відсутнє етіологічне лікування), то тепер експерти рекомендують виділяти ще помірно знижену, або середню, ФВ – 40–49%. Цих пацієнтів виключали з більшості проспективних досліджень, тому вони майже недосліджені на сьогодні та становлять великий інтерес.

Багато уваги експерти приділяють верифікації ХСН. Якщо клінічні ознаки СН поєднуються з низькою ФВ, то, без сумнівів, має місце саме СН. Натомість діагноз обов'язково потребує верифікації, якщо в пацієнта спостерігаються фізикальні симптоми СН, а ФВ становить >40%. У таких ситуаціях насамперед потрібно визначити рівень натрійуретичного пептиду (НУП). Цей показник має досить високу чутливість і специфічність щодо міокардіальної дисфункції та є майже єдиним маркером, який відображає наявність біомеханічного стресу в організмі. Якщо йдеться про збережену ФВ, фізикальні ознаки та нормальні рівні НУП, діагноз СН можна виключити. З цього приводу слід зазначити, що існує низка причин, які викликають підвищення НУП і можуть послабити діагностичну можливість визначення СН (вік, ниркова недостатність, ожиріння). Тому визначення НУП у рутинній практиці рекомендовано для виключення СН, але не для встановлення діагнозу.

У рекомендаціях підкреслюється, що ехокардіографія (ЕхоКГ) є доцільним і широко доступним методом діагностики в пацієнтів із підозрою на СН. Виявлення порушень діастолічної функції ЛШ за допомогою ЕхоКГ є основою ідентифікації СН зі збереженою ФВ ЛШ, а отже, показане в усіх випадках підозри на останню.

Зокрема, пропонуються два критерії, за якими можна встановити діагноз СН при збереженій ФВ: 1) наявність структурних змін міокарда (визначають індекс маси міокарда ЛШ: 95 г/м² для жінок, 115 г/м² для чоловіків); 2) індекс об'єму лівого передсердя >34 мл/м².

Високу інформативність щодо визначення діастолічної дисфункції має метод тканинної доплер-ЕхоКГ, а саме – співвідношення $E/e' \geq 13$ та $e' < 9$ см/с, яке дає змогу оцінити тиск наповнення ЛШ.

Якщо СН підтверджується, необхідно визначити її етіологію й тактику лікування. Етіологія певною мірою визначає перебіг ХСН і чутливість до стандартної терапії. Тому потрібно чітко усвідомлювати: без ефективного впливу на етіологію ХСН неможливо загальмувати її прогресування.

Серед основних причин прогресування ХСН і смерті пацієнтів можна виділити неконтрольовану артеріальну гіпертензію (АГ), ішемію міокарда, що прогресує, порушення серцевого ритму (тахі- та брадіаритмії, в тому числі інтермітуючі), клапанні ураження, блокаду лівої ніжки пучка Гіса (QRS >130 мс, синусовий ритм і ФВ <35%). Окрім того, слід звернути увагу на недіагностовану легеневу тромбоемболію, яка досить часто є причиною розвитку резистентності до стандартного лікування. До прогресування ХСН можуть призводити також уживання алкоголю, депресія й анемія.

Ведення пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ (СНзнижФВ) у сучасних європейських рекомендаціях Медикаментозна терапія

Сучасний алгоритм ведення пацієнтів із СНзнижФВ передбачає обов'язкове призначення інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та бета-адреноблокаторів (БАБ). За умови недостатньої ефективності терапії додають антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів – АМР (спіронолактон, еплеренон).

АМР рекомендовано практично всім пацієнтам із СНзнижФВ (II–IV функціональний клас, ФК за NYHA) з маніфестною симптоматикою, що зберігається, попри лікування ІАПФ та БАБ, і ФВ ЛШ <35% із метою полегшення симптомів, зниження частоти госпіталізацій із приводу СН та підвищення виживаності.

Слід зазначити, що сьогодні велика увага приділяється саме еплеренону – селективному блокатору мінералокортикоїдних рецепторів, який має не тільки виразні антипроліферативний, антиальдостероновий ефекти, а й доведений вплив на прогноз. Еплеренон має значно менший ризик розвитку андрогенних ефектів порівняно зі спіронолактоном, що досить важливо при тривалому лікуванні (S.M. Garthwaite, 2004).

Еплеренон продемонстрував здатність запобігати ремоделюванню ЛШ і впливати на низку патофізіологічних механізмів, які відіграють важливу роль у прогнозі пацієнтів після перенесеного інфаркту міокарда – ІМ (дослідження EPHEsus, 2003). Застосування еплеренону сприяє зниженню рівня смертності від усіх причин (на 30%) і серцево-судинної смертності на 32% у пацієнтів із ХСН після гострого ІМ (B. Pitt, 2005), що зумовлює доцільність раннього призначення еплеренону (J. Iqbal, S. Carillo, 2014). Показано, що еплеренон позитивно впливає на прогноз у пацієнтів із ХСН після ІМ незалежно від виконання черезшкірних коронарних втручань і наявності чи відсутності елевації сегмента ST (G. Montalescot, 2014).

ІАПФ, БАБ та АМР слід титрувати до досягнення дози, котру хворий найкраще переносить, у межах доказових доз. Якщо СН залишається маніфестною, рекомендовано визначити здатність толерувати ІАПФ (або блокатори рецепторів ангіотензину – БРА) та розглянути призначення БРА / інгібітора непрізину замість ІАПФ. У пацієнтів зі збереженим синусовим ритмом і тривалістю комплексу QRS ≥ 130 мс рекомендовано також оцінити потребу в кардіоресинхронізаційній терапії. У пацієнтів із синусовим ритмом і частотою серцевого ритму ≥ 70 уд/хв розглядається призначення івабрадину. Якщо є всі ознаки резистентності до вищезазначеної терапії, слід обговорити доцільність призначення дигоксину, гідралазину / ізосорбїду динітрату, допоміжного лівошлуночкового пристрою чи проведення трансплантації серця.

У нових рекомендаціях розширено показання до встановлення імплантованого кардіовертера-дефібрилятора (ІКД). Встановлення ІКД рекомендовано для зменшення ризику раптової смерті в пацієнтів із симптомною СН (II–III ФК за NYHA) та ФВ ЛШ $\geq 35\%$, яка залишається низькою, незважаючи на ≥ 3 міс оптимальної медикаментозної терапії, за умови якщо очікувана тривалість їхнього життя в задовільному функціональному стані значно довше 1 року й вони мають ІХС (за винятком ІМ у попередні 40 днів) або дилатаційну кардіоміопатію.

Багато уваги в доповіді було сконцентровано на нюансах діуретичної терапії.

Деякі аспекти використання діуретиків у пацієнтів із ХСН

Діуретики призначають на будь-якому етапі лікування пацієнтів із СНзнижФВ із фізикальними ознаками та/або скаргами, пов'язаними із застоєм, незалежно від ФВ ЛШ для покращення суб'єктивної симптоматики та здатності до фізичних навантажень. Встановлено, що в пацієнтів із ХСН, які приймають діуретики, спостерігаються зменшення ризику смерті та поліпшення перебігу СН порівняно з плацебо, а також покращується прихильність до фізичних навантажень порівняно з активним контролем. Мета діуретичної терапії полягає в тому, щоб досягти евволемії, а далі підтримувати її за допомогою найменшої з можливих доз.

Лектор назвав такі принципи тривалої діуретичної терапії хворих на ХСН:

- Діуретики слід завжди застосовувати в поєднанні з ІАПФ (або БРА), БАБ та АМР у пацієнтів із СНзнижФВ (за винятком випадків, коли перелічені препарати не переносяться чи протипоказані) до зникнення ознак затримки рідини.
- Тіазидні діуретики можна застосовувати в пацієнтів зі збереженою функцією нирок і м'якими симптомами застою. Однак більшість пацієнтів потребують призначення петльових діуретиків (або їх комбінації з тіазидними діуретиками й АМР) через тяжкість симптомів СН і порушення функції нирок, що постійно прогресує.

• Перед початком діуретичної терапії слід перевірити функцію нирок і рівні електролітів.

• Починати прийом діуретиків необхідно з низьких доз, але вони мають бути достатньо ефективними для досягнення позитивного діурезу зі зниженням маси тіла на 0,75–1,0 кг/добу.

• Слід коригувати дозу відповідно до ступеня вираження симптомів та ознак застою, артеріального тиску й функції нирок. Застосовуються мінімальні дози, необхідні для підтримки стану евволемії – «сухої маси» пацієнта (тобто утримання пацієнта вільним від симптомів і ознак затримки рідини).

• Відповідно до стану пацієнта може виникнути потреба у збільшенні чи зменшенні дози діуретика (пам'ятайте, що надмірний діурез небезпечніший за набряки!). Бажано навчити пацієнта самостійно коригувати дозу діуретика. Допомоги цьому може спостереження за скаргами / об'єктивними ознаками застою та щоденне вимірювання маси тіла.

• Слід перевіряти біохімічні показники крові через 1–2 тиж після початку та при кожному підвищенні дози (сечовина, азот сечовини крові, креатинін, калій).

• Постійна терапія діуретиками має низьку перевагу перед інтермітуючою терапією, оскільки забезпечує значно вищу якість життя й меншу частоту госпіталізацій із приводу декомпенсації ХСН.

• Використання петльових діуретиків у хворих на ХСН (особливо у хворих із III–IV ФК) має бути постійним (щоденним).

• Абсолютно не виправдано є відміна діуретичної терапії чи перехід на інтермітуючу схему в разі задовільного клінічного ефекту та стабільного стану хворого (як правило, це призводить до розвитку гострої декомпенсації ХСН). У цьому випадку доцільнішим є зменшення дози діуретика при продовженні щоденного прийому.

• «Ударні» дози діуретиків, що призначаються 1 раз на 2–3 дні, погано переносяться хворими, й ця тактика на сьогодні не є оптимальною.

Вибір петльового діуретика. Переваги торасеміду

Торасемід має потужну діуретичну дію та проявляє нейрогуморальні ефекти (пригнічення активності альдостерону й реніну). Завдяки останньому відбувається поліпшення нейрогуморального статусу: зниження концентрації НУП, активності реніну й альдостерону в плазмі крові (M. Yamato et al., 2003). Торасемід ефективно знижує рівень артеріального тиску, що забезпечує додаткову користь у пацієнтів з АГ (у деяких країнах його призначають як препарат для лікування АГ із поступовим і дозозалежним ефектом).

Торасемід справляє прямий вазодилатуючий ефект (через синтез NO), інгібує вазоконстрикцію, викликану ангіотензином II, кальцієм, ендотеліном-1, натомість не викликає стимуляції синтезу тромбоксану, на відміну від фуросеміду.

Клінічна ефективність препарату зростає при комбінації з АМР (спіронолактоном або еплереноном) та обмеженні вживання солі.

Аналіз доказової бази торасеміду дає змогу зробити такі висновки:

• Торасемід забезпечує поліпшення прогнозу та зменшення загальної й серцево-судинної смертності хворих на ХСН; достовірне зменшення тяжкості задишки та ФК за NYHA, збільшення толерантності до фізичного навантаження й поліпшення якості життя пацієнтів (дослідження TORIC; M. Murray et al., 2001; A. Spannheimer et al., 2002; K. Muller et al., 2003).

• Терапія торасемідом приводить до зниження частоти та тривалості госпіталізацій із приводу СН (M. Murray et al., 2001; A. Spannheimer et al., 2002).

• На тлі терапії торасемідом спостерігається поліпшення функціонального стану ЛШ, антиремоделювальний ефект (зменшення кінцево-діастолічного об'єму, маси міокарда ЛШ) (M. Yamato et al., 2003; P.T. Veeravdedu et al., 2008; H. Tanaka et al., 2009; K. Negishi et al., 2008).

• Використання торасеміду дає змогу зменшити ризик виникнення гіпокаліємії порівняно з фуросемідом (дослідження TORIC; J. Cosin, J. Diez, 2002).

Отже, в сучасних європейських рекомендаціях є відповіді на більшість запитань, які виникають у повсякденній практиці лікаря. Чітке виконання цих рекомендацій, застосування індивідуалізованого підходу до ведення пацієнтів і ретельний вибір препаратів є основою успіху в лікуванні ХСН. В Україні сьогодні є доступними всі необхідні сучасні препарати для того, щоб лікувати хворих на ХСН згідно зі світовими стандартами. Препарати українських виробників, зокрема АТ «Київський вітамінний завод», мають дуже важливу перевагу – низькі ціни, завдяки чому істотно знижується фінансове навантаження на пацієнтів. Торасемід (Торарен) та еплеренон (Еплерен) – засоби, без яких неможливо лікування більшості хворих на ХСН, поєднують у собі якість та доступність, і саме ці характеристики вже завоювали прихильність лікарів і пацієнтів до їх використання.

Підготувала Олександра Демецька



Як вплинути на майбутнє пацієнта з артеріальною гіпертензією: тільки доказова медицина та наполегливість

Іноді лікування артеріальної гіпертензії (АГ) здається справжньою головоломкою. Однак і цю головоломку можна успішно вирішувати, якщо використовувати ефективні інструменти – сучасні рекомендації, настанови та протоколи, котрі містять відповіді майже на всі запитання. Крім того, лікар завжди може застосувати індивідуалізований підхід до лікування з використанням різних доз, комбінацій антигіпертензивних засобів, хронотерапії тощо. Про те, як ефективно контролювати артеріальний тиск (АТ) і знизити ризик серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ, ішлося в нашій бесіді з відомими українськими фахівцями в галузі кардіології.

Перші запитання ми адресували завідувачу кафедри променевої діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктору медичних наук, професору Юрію Андрійовичу Іваніву.

? На Вашу думку, що є головною причиною незадовільного контролю АТ в Україні та які підходи може використовувати лікар для того, щоб забезпечити ефективність антигіпертензивної терапії з перших кроків лікування та зберегти прихильність пацієнтів до тривалого прийому препаратів?

– Насамперед зазначу, що сучасні методи лікування дають змогу в більшості випадків досягти контролю АТ, але утримати хворих на довгостроковому лікуванні дійсно набагато складніше. Тим часом зниження АТ до цільових рівнів забезпечує найбільший внесок у зниження ризику серцево-судинних подій, і особливо це стосується інсульту. Проте ще й сьогодні пацієнти та іноді лікарі не розуміють, наскільки пов'язані між собою ці звичні терміни – «АГ» та «серцево-судинний ризик». Саме тому часто в реальній практиці після перших кроків у лікуванні АГ і виникнення будь-яких проблем – недостатньої ефективності, побічних реакцій тощо – пацієнти самостійно припиняють прийом препаратів.

Наслідками самостійної відміни терапії можуть бути ефект рикошету чи надмірний ефект високих доз препаратів після поновлення їх прийому.

Найгірше, якщо в період без антигіпертензивного прикриття хворий переносить інфаркт міокарда (ІМ) або інсульт, адже він одразу переходить до більш тяжкої когорти кардіологічних хворих, які, крім антигіпертензивної терапії, потребують призначення додаткових препаратів для вторинної профілактики. Тому важливими завданнями лікаря є встановлення контакту та довірливих відносин із пацієнтом, інформування щодо ризиків, пов'язаних із припиненням лікування, та націлювання на спільне вирішення всіх проблем у лікуванні АГ. Утім, краще одразу мінімізувати ризик виникнення цих проблем і виключити всі можливі фактори, що можуть сприяти припиненню лікування, а саме:

- складний режим лікування;
- дорогі ліки;
- небажана побічна дія ліків;
- невизначеність дати повторного візиту до лікаря.

Існує ще одна проблема, що призводить до незадовільного контролю АТ, – інертність, значення котрої є не меншим, ніж неприхильність пацієнтів до лікування. В італійському дослідженні, в якому проаналізували дані майже 53 тис. пацієнтів, було показано, що цільові рівні АТ досягаються лише у 22% випадків. При цьому 42% лікарів вирішили не змінювати схему антигіпертензивного лікування, незважаючи на неутримання рівня АТ у межах норми протягом більш ніж 1 року лікування (M. Volpe, L.A. Notaro, 2004). У свій час це дослідження сприяло зменшенню інертності італійських лікарів, яка ґрунтувалася частково на помилковому припущенні, що пацієнти є невіддатливими до лікування.

Повертаючись до проблеми невиконання пацієнтами лікарських призначень, зазначу, що одним із важливих кроків на шляху до підвищення прихильності до лікування є призначення комбінованої антигіпертензивної терапії. Призначення комбінації антигіпертензивних

препаратів із перших етапів лікування АГ забезпечує низку переваг:

- швидшу відповідь на лікування, що важливо для пацієнтів високого ризику;
- виключення можливості повної відсутності ефекту: хоча б один із компонентів терапії «працюватиме»;
- зниження ризику розвитку побічних ефектів, які нівельюються внаслідок різниці в механізмах дії препаратів і зниження доз компонентів.

Переваги комбінованої антигіпертензивної терапії відзначені в сучасних керівництвах із лікування АГ: цей підхід рекомендовано застосовувати вже на перших етапах ведення пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику й пацієнтів із високим і дуже високим рівнем АТ.

? Здається, на українському ринку сьогодні є велика кількість сучасних фіксованих антигіпертензивних комбінацій. Можливо, якісь із них залишаються поза межами уваги лікарів?

– Це дивно, але лікарі здебільшого ігнорують можливості, котрі надає використання сучасних антигіпертензивних комбінацій. Нагадаю, що раціональними вважаються комбінації блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС) – інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або сартанів із діуретиками чи антагоністами кальцію. Комбінації діуретиків із β-блокаторами використовують набагато рідше у зв'язку зі специфічними показаннями щодо призначення останніх і високим ризиком розвитку небажаних метаболічних ефектів. Отже, найчастіше основою комбінованої антигіпертензивної терапії слугують блокатори РАС, причому в усьому світі дедалі більшої «популярності» серед лікарів набирають блокатори рецепторів ангіотензину II – БРА (сартани). Якщо підійти до вибору блокатора РАС з урахуванням усіх сучасних вимог до антигіпертензивних засобів, то сартани будуть беззаперечним лідером у «списку кандидатів» як препарати з виразним і довготривалим ефектом, найкращим профілем безпечності та широкими можливостями щодо органопротекції. Проте в Україні БРА призначають українською рідко, незважаючи на те що на ринку присутні якісні генеричні препарати, котрі за цінними характеристиками є доступними для наших пацієнтів.

Валсартан – один із найвідоміших представників групи БРА, й цей препарат широко використовується в різних категоріях пацієнтів з АГ. Переконалива доказова база валсартану щодо ефективності контролю АТ і позитивного впливу на органи-мішені сприяла його укріпленню на позиціях лідера серед кардіологічних препаратів у всьому світі. Добре вивчені й ефекти антигіпертензивних комбінацій на основі валсартану – з діуретиком гідрохлоротіазидом та антагоністом кальцію амлодипіном. Наприклад, у дослідженні МАСНТ за участю понад 17 тис. пацієнтів із неконтрольованою АГ переведення хворих із монотерапії на комбінацію валсартану й гідрохлоротіазиду забезпечило ефективний контроль АТ у 72% випадків. Не менш успішною є історія й іншої комбінації – валсартану й амлодипіну. Поєднане використання цих препаратів у дослідженні P. Trenkwalder (2008) привело до додаткового зниження АТ у пацієнтів з АГ, які попередньо приймали комбінацію інгібітора АПФ та антагоніста кальцію.

Сьогодні в Україні є фіксовані комбінації валсартану з гідрохлоротіазидом (Діокор) та амлодипіном



Ю.А. Іванів



Л.А. Міщенко

(Дифорс). Кожен із цих комбінованих препаратів здатен забезпечити контроль АТ упродовж доби та надійний захист органів-мішеней. Навіть у пацієнтів із труднощами в досягненні цільового рівня АТ (із цукровим діабетом – ЦД, хворобою нирок тощо) можна добитися мети, якщо правильно використовувати ці дві антигіпертензивні комбінації. Наприклад, за потреби інтенсифікації терапії та посилення впливу на циркадні ритми АТ можна призначити Діокор для прийому зранку, а Дифорс – на ніч.

Отже, можливості для ефективного контролю АТ у нас є, тож маємо їх використовувати.

Про деякі аспекти лікування АГ, які перебувають поза межами контролю АТ, але є не менш важливими в пацієнтів із високим ризиком, ми розпитали старшого наукового співробітника відділу гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук Ларису Анатоліївну Міщенко.

? У реальній практиці оцінювання серцево-судинного ризику в пацієнтів з АГ здійснюють не завжди, особливо якщо пацієнт ще не має в анамнезі тяжких серцево-судинних ускладнень. Яка ціна такого безвідповідального підходу?

– Про те, що ціна дуже висока, свідчать дані статистики: в Україні 66% усіх ІМ і 60% інсультів розвиваються на тлі АГ (В.М. Коваленко і співавт., 2013). Недооцінювання ризику в пацієнта призводить до призначення недостатньо інтенсивної антигіпертензивної терапії, відмови від корекції додаткових факторів ризику, що суттєво погіршує прогноз. Тим часом ефективний контроль АТ сприятиме зниженню частоти серйозних кардіоваскулярних подій на популяційному рівні, й це доведено в багатьох дослідженнях. Зокрема, в недавньому метааналізі даних 123 досліджень показано, що зниження систолічного АТ на кожні 10 мм рт. ст. приводить до зменшення ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень на 20%, ішемічної хвороби серця (ІХС) – на 17%, інсультів – на 27%, серцевої недостатності – на 28%, смерті від усіх причин – на 13% (D. Ettehad et al., 2016). Проте вплив лише на один фактор не може забезпечити достатнє зниження ризику, особливо якщо він є високим або дуже високим. Одним із найбільш поширених і значущих факторів ризику в пацієнтів з АГ є гіперхолестеринемія, й за наявності високого ризику лікар має поставити питання про призначення статинів.

? Ставлення українських лікарів до статинів досі є настороженим. Складається враження, що їх призначають тільки після розвитку в пацієнтів серйозних серцево-судинних ускладнень, однак навіть у цих випадках рекомендують неадекватні дози статинів і «курсний» прийом. За відсутності ускладнень у пацієнтів з АГ навіть не ставиться питання про статинотерапію...

– Недбале ставлення до первинної профілактики в пацієнтів високого ризику є однією з причин надзвичайно високого рівня серцево-судинної захворюваності та смертності.

У недавній роботі В.А. Ference і співавт. (2016), в якій було проаналізовано результати лікування понад 102 тис. пацієнтів, показано, що одночасне зниження рівнів АТ і холестерину ліпопротеїнів низької щільності

(ХС ЛПНЩ) зумовлює додаткове значуще зменшення кардіоваскулярного ризику; при цьому чим більше знижуються рівні АТ і ХС ЛПНЩ, тим більше зменшується ризик розвитку ускладнень. Препаратами, рекомендованими для ефективного зниження рівня загального ХС та ХС ЛПНЩ, є статини. Відомо, що статини знижують кардіоваскулярний ризик за рахунок не тільки нормалізації ліпідного спектра, а й впливу на інші ланки патогенезу атеросклеротичного процесу, зокрема системне запалення.

Вплив зниження активності системного запалення на прогноз було продемонстровано у свій час у дослідженні JUPITER, в якому брали участь особи без кардіоваскулярних захворювань із підвищеним рівнем С-реактивного білка (СРБ) і рівнем ХС ЛПНЩ <3,36 ммоль/л в анамнезі. У цих пацієнтів зниження рівнів ХС ЛПНЩ на 50% і СРБ на 37% під впливом розувастатину привело до зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень на 44%.

Згодом роль пригнічення активності системного запалення у профілактиці кардіоваскулярних захворювань була продемонстрована й у дослідженні P. Ridker і співавт. (2017). Автори констатували зменшення ризику великих серцево-судинних подій на 15%, що було пов'язано зі зниженням рівня СРБ на 37% на тлі прийому канакинумабу – моноклонального антитіла людського походження ізотипу IgG1/κ до інтерлейкіну-1β. Канакинумаб має потужний протизапальний ефект і використовується в лікуванні періодичних синдромів, пов'язаних із кріопірином; системного ювенільного ідіопатичного артриту; подагричного артриту.

Для реальної практики актуальним є запитання: кому з хворих на АГ доцільно призначати статинотерапію?
– Згідно з чинними європейськими рекомендаціями з лікування дисліпідемій (2016) статини показані в таких ситуаціях.

Дуже високий ризик:

- Документовані серцево-судинні захворювання (ІХС, інсульт, транзиторна ішемічна атака, захворювання периферичних артерій).
- ЦД з ураженням органів-мішеней та/або з АГ та/або дисліпідемією та/або паління.
- Тяжка хронічна хвороба нирок (швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73 м²).
- Розрахований за SCORE ризик розвитку фатальних серцево-судинних захворювань ≥10%.

Високий ризик:

- Дуже високий рівень окремих факторів ризику (загальний ХС ≥8 ммоль/л або АТ ≥180/110 мм рт. ст.).
- Інші, крім зазначених, пацієнти з ЦД (наприклад, молоді пацієнти з ЦД 1 типу).
- Хронічна хвороба нирок (швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73 м²).
- Розрахований за SCORE ризик розвитку фатальних серцево-судинних подій ≥5 та <10%.

Тож, якщо в пацієнта без кардіоваскулярних ускладнень в анамнезі дуже високий рівень АТ і виразна гіперхолестеринемія, ми вже можемо розглянути питання про призначення статинотерапії. Це буде особливо доцільним при несприятливому сімейному анамнезі, за наявності ЦД 2 типу чи ниркової дисфункції.

Проте сьогодні дослідники йдуть далі та проводять дослідження для оцінювання впливу статинотерапії на прогноз у пацієнтів із помірним ризиком. У дослідженні HORE 3 за участю понад 12 тис. пацієнтів із помірним кардіоваскулярним ризиком розувастатин у дозі 10 мг приймали протягом 5 років. Рівень ХС ЛПНЩ на тлі терапії знизився в середньому на 26,5%. Після 5 років лікування дослідники відзначили значуще зниження частоти розвитку ІМ (на 35%) та інсультів (на 30%) (S. Yusuf et al., 2016).

Це дослідження вкотре демонструє, що ефекти статинів не проявляються всі одночасно. У дослідженні Collins і співавт. (2016) показано, що ефективність статинотерапії зростає протягом років: зменшення рівня ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л сприяє зниженню ризику кардіоваскулярних ускладнень на 24% починаючи з другого року терапії.

Отже, чим довше триває прийом статину, тим більш значущі ефекти спостерігатимуться.

Таким чином, якщо лікар вирішив, що пацієнту з АГ слід призначити статин, слід зробити все можливе для переконання його в необхідності довготривалого прийому препарату. Потрібно пояснювати пацієнтам, що наслідком низької прихильності чи відмови

від прийому статинів є зростання кардіоваскулярного ризику, що означає підвищення ризику смерті. Це підтвердили у своїй праці М.А. De Vera і співавт. (2014), які проаналізували дані 28 досліджень, у котрих оцінювали прихильність до лікування статинами. Низька прихильність у більшості досліджень асоціювалася з достовірним зростанням ризику кардіоваскулярних захворювань (від 22% до 5 разів) та смерті (від 25% до 2,5 раза). Відмова від лікування асоціювалася з достовірним збільшенням ризику смерті від 79% до 5 разів.

Чи є доцільним застосування статинів у пацієнтів похилого віку з АГ та високим ризиком?

– Користь від призначення статинів у пацієнтів похилого віку доведена, адже в рандомізованих клінічних дослідженнях, у яких вивчали вплив статинотерапії на прогноз, таких хворих було досить багато. Безперечно, якщо ми маємо справу з пацієнтами старше 70 років, то слід приймати до уваги зміння метаболізму та більш високий ризик ускладнень від будь-якої медикаментозної терапії. Тому до призначення та дозування статинів (як і інших препаратів) у таких хворих слід підходити дуже виважено й обережно.

Сьогодні обговорюють питання щодо призначення статинів особам старечого віку (старше 80 років), але вже з галузі більш індивідуалізованої терапії.

Який статин обрати для лікування пацієнтів високого ризику?

– Завжди слід обирати статин із найбільш виразним гіполіпідемічним ефектом, що був добре вивчений у клінічних дослідженнях. Розувастатин – препарат, який цілком відповідає цим критеріям. Він добре знайомий українським лікарям, до того ж завдяки появі якісних генеричних засобів став доступним для наших пацієнтів.

Ми маємо результати українського дослідження «Чисті судини», в якому пацієнтам з ІХС (їх кількість становила 9317 осіб) і недостатньою ефективністю попередньої гіполіпідемічної терапії призначали розувастатин (Клівас) у дозі 20 мг. Прийом розувастатину тривав 4 тиж, і за цей час кількість пацієнтів із досягненням цільового рівня ХС ЛПНЩ (1,8 ммоль/л) зростає в 6,5 раза. У результаті лікування 7 із 10 пацієнтів (68%) досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ. Ці дані є дуже показовими й переконують, що ми маємо всі можливості для покращення прогнозу в пацієнтів з АГ високого та дуже високого ризику.

Отже, ведення хворих на АГ не обмежується тільки контролем АТ: лікар має «зазирнути» в майбутнє пацієнта та зробити все можливе, щоб воно не було затьмарене наслідками неухваленого ставлення до «перших дзвіночків».

Підготувала **Наталія Очеретяна**

UA-CARD-PUB-032018-040



Клівас

Розувастатин 10 мг, 20 мг



- **снижает уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности более эффективно, в сравнении с аторвастатином¹**
- **терапевтический эффект уже с первой недели²**
- **доступнее благодаря социальной программе³**

1. Jones P.H. et al. Am J Cardiol. 2003; 92: 152-160; Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR[®] Trial).

* В равных дозах.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата КЛИВАС.

3. Социальная программа — возможность приобретения упаковок №10 и №20 по специальной цене в рамках акций, проводимых совместно с дистрибьюторами ООО «Фарма Старт».

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата КЛИВАС. Состав. 1 таблетка содержит розувастатина кальция 10,4 мг или 20,8 мг (в пересчете на розувастатин 10 мг или 20 мг). Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа. Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Код АТХ С10AA07. Фармакологические свойства. Розувастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина. Розувастатин снижает уровень холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов (ТГ), увеличивает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Показания. Лечение гиперхолестеринемии. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений. Лечение атеросклероза. Побочные реакции (действия). Обычно слабые и преходящие. Головная боль, головокружение, запор, тошнота, боль в животе, миалгия, астения. Категория отпуска. По рецепту. P.C. №UA/12971/01/01, №UA/12971/01/02. Производитель: ООО «Фарма Старт», Украина, 03124, г. Киев, бульвар И. Лепса, 8. ООО «Фарма Старт» входит в группу компаний ACINO (Швейцария). Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препаратов. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

ООО «Фарма Старт» | Бульвар Івана Лепса, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | Телефон: +38 044 281 2333
www.acino-pharma.com

И.И. Князькова, д. мед. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренней медицины, Харьковский национальный медицинский университет

Магний в терапии сердечно-сосудистых заболеваний

Магний, наряду с кальцием, калием и натрием, относится к эссенциальным микроэлементам, определяющим жизнедеятельность организма в целом. Магний является универсальным регулятором биохимических и физиологических реакций, протекающих во всем организме. Установлено более 500 видов белков, взаимодействующих с магнием и принимающих участие более чем в 100 различных молекулярных каскадах клеток.

С дефицитом магния в организме ассоциируется большое количество расстройств. Широкая распространенность и полисистемность клинической реализации недостаточности магния предопределяет особую актуальность дефицита магния и терапевтической коррекции. Наиболее ранними признаками магниевых дефицита являются нарушения функционирования нервной, сердечно-сосудистой систем, формирование дисплазии соединительной ткани.

Несмотря на доступность многих продуктов, содержащих магний, его дефицит (то есть концентрация в сыворотке крови $< 0,74$ ммоль/л) обнаруживается у 2,5-15% лиц в общей популяции. Так, в Соединенных Штатах Америки распространенность недостаточного потребления магния для взрослых составляет около 64% среди мужчин и 67% среди женщин; среди лиц в возрасте > 71 года цифра возрастает до 81 и 82% для мужчин и женщин соответственно. Наиболее распространенным является алиментарный дефицит магния вследствие недостаточного его содержания в воде, продуктах питания или недооказания, а также избыток поступающих с пищей кальция, натрия, белка или животных жиров, существенно снижающих его абсорбцию в желудочно-кишечном тракте. Потребность в магнии возрастает в среднем на 150 мг/сут при физическом перенапряжении, остром и хроническом стрессе, синдроме хронической усталости, несбалансированных ограничительных диетах, воздействии высоких температур (жаркий климат), злоупотреблении алкоголем. Поддержание необходимого уровня нутриентов в рационе питания является одним из ведущих направлений профилактики хронических заболеваний у населения.

Рекомендуемые среднесуточные нормы потребления магния (мг):

- дети до 12 мес – 55-70;
- от 1 до 3 лет – 150;
- от 4 до 6 лет – 200;
- от 7 до 10 лет – 250;
- от 11 до 17 лет – 300;
- мужчины – 350;
- женщины – 300;
- беременные и кормящие женщины – 450.

Методы определения содержания магния в организме

В клинических условиях для изучения содержания магния в организме используются:

- анализ сыворотки крови и ее форменных элементов;
- анализ мочи и нагрузочный тест с сульфатом магния.

Отмечено, что показатель концентрации магния в сыворотке крови не точно отражает уровень внутриклеточного микроэлемента, который составляет $> 99\%$ от общего количества магния в организме человека, поэтому в большинстве случаев дефицит магния в обычных клинических ситуациях не диагностируют.

Более надежным методом выявления дефицита магния является нагрузочный тест с сульфатом магния.

Установлено, что исследование содержания магния в слюне (ротовой жидкости) обладает высокой информативностью, что объясняется особенностями распределения запасов магния в организме (О.В. Тихонова и соавт., 2014).

В нескольких метаанализах продемонстрировано, что употребление препаратов магния приводит к уменьшению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) 2 типа. В недавнем метаанализе, проведенном Х. Fang и соавт., в который включили 40 проспективных когортных исследований (> 1 млн участников), изучено дозозависимое влияние приема препаратов магния на риск ССЗ, СД 2 типа и общей смертности. Установлено, что повышение ежедневного потребления магния на 100 мг/сут ассоциируется со снижением риска развития сердечной недостаточности (СН), инсульта, СД 2 типа.

Магний и артериальная гипертензия

Магний оказывает влияние на уровень артериального давления (АД), поскольку является естественным антагонистом кальция. В отличие от блокаторов медленных кальциевых каналов, он конкурирует с ними не только в структуре мембранных каналов, но и на всех уровнях клеточной системы. Магний участвует в активации Na-K-АТФ-насоса и регулирует поступление кальция в клетку. Данные экспериментальных исследований позволили установить значительную роль ионов магния в регуляции сосудистого тонуса. Так, уменьшение концентрации внеклеточного магния ведет к повышению поступления кальция в клетку и развитию вазоконстрикции. При преобладании внутриклеточного Ca^{2+} происходит активация Ca^{2+} -чувствительных протеаз

и липаз, приводящая к повреждению мембран; благодаря антагонизму с Ca^{2+} , Mg^{2+} выступает как мембрано- и цитопротектор. Также ионы магния оказывают подавляющее влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, а дефицит ионов магния, таким образом, способствует системной вазоконстрикции артериол, во многом обуславливающей уровень периферического сосудистого сопротивления. Предполагается, что дефицит магния играет немалую роль в патогенезе формирования артериальной гипертензии (АГ), приводит к снижению внутриклеточного содержания натрия и кальция, что ведет к повышению общего периферического сопротивления сосудов и вазоспазму.

В ряде исследований была установлена связь между потреблением некоторых макроэлементов, в том числе магния, и АГ. Так, в исследовании, включавшем 60 пациентов с АГ, 8-недельный прием оксида магния (в дозе 20 ммоль/сут) приводил к значительному снижению офисного АД на 3,7/1,7 мм рт. ст., АД по данным суточного мониторинга – на 2,5/1,4 мм рт. ст., а также домашнего АД на 2,0/1,4 мм рт. ст. (Y. Kawano et al., 1998). Установлена корреляционная связь между содержанием магния в сыворотке крови и его экскрецией с мочой и снижением АД. Однако значение магния в патогенезе АГ до конца не ясно, поскольку в разных исследованиях были получены противоречивые результаты при изучении взаимосвязи потребления, экскреции, сывороточного уровня магния и степени АГ (А.И. Мартынов и соавт., 2014). Таким образом, в настоящее время недостаточно данных для окончательного суждения о взаимосвязи магния и АГ. Однако для отдельных категорий пациентов с АГ нарушение обмена магния определенно имеет значение (J.M. Geleijnse et al., 1994).

В нашем исследовании (А.Н. Беловол, И.И. Князькова, А.А. Несен, О.В. Чирва, 2015), включавшем 72 больных АГ мужского пола, в возрасте 18-35 лет (средний возраст – $31,4 \pm 10,3$ года), назначение магния оротата по 500 мг 3 р/сут дополнительно к ингибитору ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) на протяжении 8 нед приводило к большему снижению офисного АД: систолического АД (САД) – на 22,6 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – на 12,8 мм рт. ст. и пульсового АД – на 9,8 мм рт. ст. по сравнению с группой, получавшей монотерапию ИАПФ: соответственно на 20,3; 8,3 и 11,8 мм рт. ст. При этом целевого уровня АД достигли 93,8% больных в основной группе и 90% больных в группе сравнения. Установлено, что включение оротата магния в комплексную терапию лечения мужчин молодого возраста с АГ приводит к снижению максимальных значений САД и ДАД в течение суток, снижению вариабельности АД, скорости утреннего подъема САД, нормализации суточной кривой САД, а также повышению уровня магния в сыворотке крови, наряду с положительным влиянием на липидный обмен.

Магний и аритмии

Истощение запасов магния неблагоприятно отражается на состоянии миокарда. Нарушение содержания ионов калия и магния и их соотношения является существенным фактором риска развития аритмий. Согласно данным проспективного когортного исследования в рамках Фремингемского исследования (Framingham Heart Study), включавшего 3530 пациентов, низкий уровень магния в сыворотке крови ассоциируется с риском возникновения фибрилляции предсердий (ФП) даже при отсутствии ССЗ.

Продемонстрировано, что препараты магния эффективны в лечении дигиталисной интоксикации при отсутствии гипермагниемии и нарушений функции почек. Соли магния наиболее эффективны (препарат выбора) при желудочковой тахикардии типа «пируэт», или torsades de pointes, благодаря способности угнетать развитие следовых деполяризаций и укорачивать длительность интервала QT (О.А. Низовцева, 2012). Магний также применяется при врожденном синдроме удлиненного интервала QT на электрокардиограмме, а также при его удлинении на фоне терапии антиаритмическими средствами I класса. Отмечено, что оротат магния может применяться как в качестве монотерапии суправентрикулярных и желудочковых аритмий, так и в комбинации с антиаритмическими препаратами III класса с целью профилактики ятрогенных аритмогенных эффектов (О.Б. Талибов, В.В. Городецкий, 2006).

Считается, что препараты магния могут безопасно применяться у пациентов с пароксизмами ФП. Было показано, что использование магния снижает частоту развития ФП у пациентов, которым проведена операция с искусственным кровообращением или аортокоронарное шунтирование.

J.L. Fairley и соавт. провели метаанализ рандомизированных клинических исследований из баз данных MEDLINE,



И.И. Князькова

CENTRAL и EMBASE, проведенных с 1975 по октябрь 2015 года, в которых оценивалась эффективность введения магния с профилактической целью или для лечения аритмий у больных СН после кардиохирургических операций. В метаанализ были включены данные 35 рандомизированных клинических исследований со значительной методологической неоднородностью. Установлено, что введение магния приводило к снижению развития ФП (относительный риск, ОР 0,69; 95% доверительный интервал, ДИ 0,56-0,86; $p=0,002$), особенно после операции (ОР 0,51; 95% ДИ 0,34-0,77; $p=0,003$) в течение более 24 ч. Максимальный эффект выявлен при болюсном введении до 60 ммоль. Также введение магния приводило к снижению частоты желудочковых аритмий (ОР 0,46; 95% ДИ 0,24-0,89; $p=0,004$) и тенденции к уменьшению общего количества аритмий (ОР 0,80; 95% ДИ 0,57-1,12; $p=0,191$).

Магний и ИБС

Установлены позитивные эффекты магния при его назначении на фоне стандартной терапии у пациентов с ИБС. В двойном слепом контролируемом исследовании пациенты со стабильной стенокардией были рандомизированы на дополнительный прием магния оротата в дозе 15 ммоль 2 р/сут или плацебо в течение 6 мес. Сочетанный прием терапии, назначаемой стандартно при ИБС, и магния per os оказывал благоприятное влияние на толерантность к физической нагрузке и функцию левого желудочка как в состоянии покоя, так и при выполнении тестов с дозированной физической нагрузкой в указанной когорте пациентов (R. Pokan et al., 2006).

Установлено также, что на фоне применения магния оротата у пожилых пациентов с ИБС улучшаются параметры качества жизни и наблюдаются позитивные изменения психоэмоционального статуса (А.В. Ezhov, Л.Т. Pimenov, 2002).

Вышеперечисленные эффекты комплексной терапии ИБС с использованием магния оротата могут быть связаны как с увеличением вазодилатации и энергетического метаболизма кардиомиоцитов, так и с положительным воздействием на структуру соединительной ткани миокарда. Показано, что дополнительный прием препаратов магния ингибирует тромбообразование у пациентов со стабильной ИБС на 35% и этот эффект является аддитивным по отношению к ацетилсалициловой кислоте и не зависит от агрегации тромбоцитов. Все это указывает на то, что магний является антитромботическим и антиагрегантным агентом и что его дефицит может усиливать тромботические процессы (J.J. DiNicolantonio et al., 2018).

Магний и центральная нервная система

Кора головного мозга обладает выраженной реактивностью, поэтому расстройства высшей нервной деятельности сопровождаются не только нарушениями энергетического обмена, но и изменениями трансмембранного транспорта ионов, в первую очередь магния (А.В. Кудрин, О.А. Громова, 2006). Одним из важных эффектов магния является торможение процессов возбуждения в коре головного мозга и связанные с этим легкий седативный, анальгетический и противосудорожный эффекты. При дефиците магния снижается способность к концентрации внимания и функции памяти. Доказано, что нормальный уровень магния в организме обеспечивает активность нейромедиаторной аминокислоты глицина, участвующей в таких важных неврологических функциях, как тонкая моторика, точность движений, поддержание позы и ходьбы.

Магниева недостаточность и стресс – процессы, которые обоюдно обуславливают и усугубляют друг друга, поэтому целесообразным считается назначение препаратов магния в комплексном лечении пациентов, подвергающихся хроническим стрессам, с хронической усталостью, депрессиями (Е.И. Чуканова и соавт., 2008).

Установлены антиспастический и противосудорожный эффекты магния. Показано, что своевременное адекватное назначение препарата магния оротата уменьшает болевые ощущения, фасцикуляции, болезненные мышечные спазмы в ногах, а также выраженность ирритативных мышечно-тонических синдромов при вертеброгенной патологии (О.В. Новикова, 2009). Терапия с использованием препаратов магния является стандартом в лечении мышечных судорог, а также синдрома беспокойных ног (S. Mahajan, W.K. Engel, 2010).

Магний і лікарственні взаємодії Лікарственні засоби, викликають гіпомagneмію:

- петлеві діуретики (фуроземід, етакринової кислоти), впливаючі на проксимальні відділи нефрону і збільшуючі екскрецію іонів калію і магнія;
- тiazидні і тiazидоподібні діуретики (хлортазид, хлорталідон, індапамід), точкою призначення яких є діючі речовини менше 5% магнія, при тривалому застосуванні викликають суттєве вичерпання депонованого магнія внаслідок вторинного гіперальдостеронізму і підвищення навантаження іонами натрію і кальцію;
- антигіпертензивні засоби (гідралазін, комбінація ІАПФ і гідрохлортазиду – наприклад, еналаприл і гідрохлортазид);
- антиаритмічні засоби (соталол, аміодарон, бретиліум, хинідин);
- гіполіпідемічні препарати (холестирамин, холестипол);
- імуносупресивні препарати (такролімус, циклоспорин);
- цисплатин;
- теофілін в високих дозах;
- адреналін і β₂-агоністи (сальбутамол);
- антибіотики (амоксцилін, азитроміцин, доксицилін, левофлоксацин, ципрофлоксацин, цефалексин, тетрацилін, триметоприм, сульфаметоксазол);
- протівірусні препарати (ламівудин, зидовудин, делавірін);
- антигістамінні засоби (астемізол, терфенадин);
- кортикостероїди (дексаметазон, гідрокортизон, преднізон, бетаметазон, триамцінолон);
- інгаляційні кортикостероїди (флутиказон, флунизолід, триамцінолон).

Гіпомagneмія розвивається також при довготривалому прийомі наступних препаратів:

- серцеві глікозиди (дигоксин);
- блокатори гістамінових рецепторів 2 типу (низатидин);
- антациди (алюмінію гідроксид, магній гідроксид, натрію бикарбонат);
- естрогени (діетиленгістерол, естрадіол, естрон) і естрогеносодержачі засоби;
- селективні модулятори естрогенових рецепторів (ралоксифен, тамоксифен, тореміфен);
- препарати для лікування остеопорозу (ралоксифен);
- фенобарбітал;
- нутрицевтики (високі дозування кальцію, високі дози вітаміну D, кофеїн);
- наркотичні анальгетики (морфін);
- інгібітори протонної помпи (ІПП).

В одному з систематичних оглядів було показано, що зниження рівня магнія розвивається на фоні прийому ІПП неоднаково: в більшій ступені це потенціюється застосуванням рабепразолу, в меншій – езомепразолу, омепразолу, лансопразолу і пантопразолу. В 2011 році Управління по контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) опублікувало попереджувальне повідомлення про потенціальний ризик розвитку гіпомagneмії на фоні терапії ІПП в період більше 1 року. В зв'язі з цим пацієнтам, у яких в анамнезі є вказання на аритмію або застосування антиаритмічних лікарських засобів, необхідно проводити дослідження концентрації магнія в сироватці крові до початку тривалої терапії ІПП і в період лікування. Причому, якщо прийом препаратів магнія не призводить до корекції дефіциту магнія, слід відмовитися від терапії.

Лікарственні засоби, викликають підвищення рівня магнія в сироватці крові:

- літій карбонат;
- антидепресанти (амітриптилін, сертралін);
- калійсберегаючі діуретики (амілорид і спіронолактон зменшують екскрецію магнія).

Магній і оротовая кислота

Магній застосовується в медицині частіше за все в формі солей. При необхідності тривалого заповнення дефіциту магнія (при хронічних захворюваннях, стресах) переважним є його застосування всередині в комбінації з органічними кислотами. Одна з найбільш широко застосовуваних в клінічній практиці комбінацій – магнезієва сіль оротової кислоти. Сполучення магнія і оротової кислоти в одному препараті забезпечує об'єднання дуже цінних, доповнюють один одного ефектів обох складових.

Оротовая кислота (4-карбоксиурацил) може синтезуватися в організмі людини або надходити з їжею (більше за все з молочними продуктами); вона бере участь в магнезієвому обміні і має самостійний метаболічний вплив (А.М. Шилов і соавт., 2013). Головною біологічною функцією оротової кислоти є її участь в біосинтезі нуклеїнових кислот (ДНК і РНК) і залежного від них синтезу білків. Оротовая кислота впливає на обмін глікогена і гліколіпідів і зв'язується з ліпідними компонентами клітинної мембрани (J. Mierch et al., 1987). Оротовая кислота здатна стимулювати синтез АТФ, і її сполучення з магнієм дає додаткові переваги, забезпечуючи доставку магнія в клітку і його фіксацію всередині клітини. Дані ефекти дуже важливі в умовах гострої і хронічної ішемії міокарда.

Клінічний досвід показує, що оротовая кислота має кардіопротекторні ефекти: прискорює регенерацію міокарда, збільшує стійкість до ішемії (Т.Е. Морозова, О.С. Дурнецова, 2014). Передіположително, ці ефекти реалізуються за рахунок регуляції ферменту N-ацетилглюкозамінтрансферази, інгібування фосфодіестерази, регуляції ефектів коферменту PQQ і, можливо, протівоспалительного впливу. Крім того, результати хемоінформаційного аналізу молекули оротової кислоти вказують на наявність у неї антиоксидантних, імуномодулюючих, нейропротекторних властивостей, які в даний час залишаються практично не дослідженими (О.А. Громова і соавт., 2013). Відомо, що оротовая кислота викликає захисну дію на центральну нервову систему при гіпоксії, травмі, інтоксикації, радіаційному ураженні, сприяє навчальній і обробці інформації, відновлює нормальний відгук на допамін (О.В. Новикова, 2009). Таким чином, оротовая кислота має самостійний фармакологічний вплив і викликає сприятливі для організму метаболічні ефекти, синергічні з магнієм. Комбінований застосування магнія і оротової кислоти в одному препараті сприяє ефективному усунюванню дефіциту магнія в організмі, стимулює залежні від магнія енергетичні процеси (в частині, протекаючі з участю АТФ). Магнезієва сіль оротової кислоти добре засвоюється з шлунково-кишкового тракту, маючи незначительний послаблюючий ефект, на відміну від мінеральних солей магнія, які можуть викликати діарею.

Препарат, в який входить магній і оротовая кислота (Магнерот, «Верваг Фарма», Німеччина), добре відомий українським лікарям. Він широко застосовується в практиці терапевтів, кардіологів, неврологів і рекомендується як ефективний засіб при різних захворюваннях і станах, особливо в ситуаціях, коли пацієнти піддаються хронічному стресу. Магнерот застосовується як допоміжний засіб при АГ, аритміях, ІБС. Практика показує, що Магнерот ефективний в профілактиці і лікуванні вегетосудинної дистонії, синдрому хронічної втоми, при судомних в м'язах.

Висновок

Магній є одним з життєво важливих біологічно активних мікроелементів.

У більшості пацієнтів з ССЗ визначаються ознаки дефіциту магнія, внаслідок чого виникають або прогресують патологічні клінічні, лабораторні і/або функціональні прояви в формі підвищення судинного тону, підвищення агрегації тромбоцитів, дисліпідемії, дисфункції ендотелію, аритмії серця. Застосування в комплексній терапії ССЗ препаратів магнія, сприятливо впливаючих на клінічні симптоми і проявляючих антиаритмічний, антиатерогенний ефекти, внесуть важливий внесок у зниження ризику розвитку ССЗ.

Список літератури знаходиться в редакції.



Магнерот®
Магнію оротат

**Бути завжди
у відмінній формі**

Синергізм магнію та оротової кислоти¹⁻³

Магнерот®. Фармакологічна група. Мінеральні дрібниці. Склад: діюча речовина: magnesium orotate; 1 таблетка містить магнію оротату дигідрату 500 мг (що відповідає 2,7 ммоль, 1,35 ммоль або 32,8 мг магній). Лікарська форма. Таблетки. Показання. Стани, які супроводжуються дефіцитом магній, а також у комплексному лікуванні та профілактиці: ішемічної хвороби серця (стенокардія, інфаркт міокарда), ангіоспазму, порушення ліпідного обміну, атеросклерозу, артеріту. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів складу. Гіпермagneмія, гіпокальцемія, спечована нирка (фосфатні та кальцієво-магнійні конкременти), порушення функції нирок, виражена брадикардія та атріовентрикулярна блокада (І-ІІ ступені), дитячий вік. Побічні реакції. З боку травного тракту: шлунково-кишкові розлади (діарея або шлунково-кишкові спазми, виражені в запороженні, що коригується дозою). Інші: можливі алергічні реакції, шкірні висипання. Спосіб застосування та дози. Призначають по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 7 днів, потім – по 1 таблетці 2-3 рази на добу. Тривалість курсу лікування не може бути більше 6 тижнів. Максимальна добова доза препарату Магнерот® – 6 таблеток на добу (3000 мг магнію оротату дигідрату). Магнерот® приймають за 1 годину до прийому їжі. Таблетки варто запивати невеликою кількістю рідини (1 склянка води). Дітям. Ефективність і безпека застосування препарату дітям не встановлені, тому його не слід прописувати цій віковій категорії. Рів. МОЗ України № (А/4062/01/01 від 24.06.2016 р. Категорія відпуску. Без рецепта. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. 1. Карпанев В.В., Туріна Н.М. Метаболічні ефекти і клінічне застосування магній оротату. МЗК. №36-2007. 2. Громова О.А., Торшин І.Ю., Калішева А.Г. Метаболічний комплекс для магній оротату. Ефективна фармакотерапія. – 2015. 3. Яков А.К. Магній і оротовая кислота – два із найбільш важливих компонентів для регуляції функцій нервової і м'язової систем організму. МЗК. – 2010.

Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко.КГ», Німеччина.
04112, Київ, вул. Дегтярська, 62.
E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua

Современные подходы к терапии системных заболеваний соединительной ткани: достижение целей быстро и безопасно

По материалам научно-практической конференции «Родственные группы системных заболеваний соединительной ткани: определение статуса и менеджмент на основе международных стандартов» (22-23 марта, г. Киев)

На заседаниях научно-практической конференции, в которой приняли участие не только ревматологи, но и врачи общей практики, были рассмотрены самые разнообразные вопросы диагностики и лечения ревматических заболеваний: от современных рекомендаций до практических аспектов.



Олег Борисович Яременко (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Олег Борисович Яременко.

Лектор отметил, что применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) остается важным аспектом лечения спондилоартритов, что отражено в современных международных рекомендациях. Согласно руководству Международного общества по изучению спондилоартритов и Европейской противоревматической лиги (ASAS/EULAR, 2016) НПВП являются средствами первой линии в терапии АСА. Данные доказательной медицины говорят о том, что сила рекомендаций в отношении эффективности НПВП при АСА сопоставима с таковой для ингибиторов фактора некроза опухоли- α (иФНО- α). В обновленных рекомендациях ASAS/EULAR по лечению АСА указывается, что у пациентов с болью и скованностью НПВП должны использоваться в максимальных дозах; при хорошем ответе и отсутствии противопоказаний целесообразен их длительный прием. При неэффективности минимум двух курсов и/или плохой переносимости НПВП показан переход ко второй фазе лечения: при периферических поражениях могут быть использованы инъекции глюкокортикоидов (ГК) и/или сульфасалазин, при исключительно аксиальных поражениях – биологические болезн-модифицирующие противоревматические препараты (БМПП), в частности, рекомендовано

начинать терапию с иФНО- α . У больных с высокой активностью заболевания и отсутствием ответа на терапию фазы II рассматривают вопрос о назначении другого иФНО- α или ингибитора интерлейкина-7.

Важная роль НПВП в лечении АСА подчеркивается и в американских рекомендациях (2015), в которых указано, что при активном АСА показано непрерывное применение НПВП, а при сохранении активности заболевания на протяжении более 3 мес – назначение иФНО- α . У пациентов со стабильной формой АСА НПВП могут применяться по требованию (M.M. Ward et al., 2015).

Профессор О.Б. Яременко обратил внимание слушателей на то, что в Украине БМПП назначаются и применяются нечасто, что связано с высокой стоимостью этих препаратов. В такой ситуации особую актуальность приобретают высокоэффективные НПВП, безопасные при длительном применении. С этой точки зрения вызывают интерес результаты метаанализа (R. Wang et al., 2016), посвященного сравнению эффективности и безопасности 20 НПВП при спондилоартрите. В метаанализ были включены 26 исследований с участием 3410 пациентов (средний возраст – 41 год, средняя продолжительность спондилоартрита – 11 лет), и было установлено, что в парных сравнениях единственным препаратом, который достоверно превосходил большинство других НПВП по обезболивающему эффекту, был эторикоксид (Аркоксия®). По результатам данного метаанализа исследователи разместили НПВП на условной оси координат «выраженность обезболивания» и «выраженность побочных эффектов». В соответствии с этими критериями эторикоксид (Аркоксия®) был помещен в квадрант с максимальным обезболивающим эффектом и минимальным риском побочных явлений (рис. 1).

Докладчик озвучил также результаты недавнего исследования, проведенного в Испании (J. Gratacos et al., 2016). Участниками исследования стали 57 пациентов с АСА (средний возраст – 43 года) и неэффективной предшествовавшей терапией НПВП (минимум два курса), в связи с чем рассматривался вопрос о переводе на терапию иФНО- α . Пациентам был назначен эторикоксид (Аркоксия®) в дозе 90 мг/сут на 4 нед; при наличии эффекта курс продлевали до 24 нед. Через 4 нед 46%, а через 24 нед – 33% пациентов достигли хорошего клинического ответа и уже не нуждались в переводе на терапию иФНО- α . Интересно, что через 24 нед наблюдения у 30% участников наблюдалась нормализация уровня С-реактивного белка, хотя, как известно, для традиционных НПВП подобный эффект не характерен.

В 2018 году были получены данные, свидетельствующие об эффективности эторикоксида (Аркоксия®) в лечении пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болью при остеоартрите, у которых ответ на предшествующее применение НПВП или опиатов оказался недостаточным (W.N. Huang, T.K. Tso, 2018). В данное исследование включили пациентов от 79 до 96 лет. Этим больным эторикоксид назначали в дозе 60 мг/сут на 4 нед, что привело к снижению выраженности боли в 4,5 раза, а также двукратному улучшению функции суставов и уменьшению скованности по шкале WOMAC.

По мнению профессора О.Б. Яременко, высокая анальгетическая эффективность эторикоксида обусловлена двойным механизмом действия препарата и влиянием не только на периферический, но и на центральный механизм формирования боли. Считается, что примерно у 70% пациентов с хронической суставной болью, в том числе при спондилоартрите, в патогенез боли вовлечены оба механизма.

Центральная сенситизация связана с увеличением чувствительности сенсорных нейронов (прежде всего задних рогов спинного мозга под воздействием болевой импульсации от периферических болевых рецепторов суставов), что приводит к гиперпродукции простагландина E2 в спинном мозге под влиянием циклооксигеназы-2. Основными клиническими маркерами центральной сенситизации являются повышение болевой чувствительности на участках, отдаленных от пораженного сустава, и усиление временной суммации боли. Центральная сенситизация может являться причиной неэффективности традиционных обезболивающих средств – парацетамола, ибупрофена и даже опиатов. Очевидно, что эторикоксид, быстро проникающий в спинномозговую жидкость и воздействующий на центральный механизм формирования боли, имеет преимущество перед перечисленными препаратами.

В ходе доклада были подробно рассмотрены результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого

исследования влияния эторикоксида (Аркоксии) на механизмы боли у пациентов с болевой формой остеоартрита колена (L. Arendt-Nielsen et al., 2016). Эторикоксид назначали в дозе 60 мг/сут. В данном исследовании оценивали две группы показателей: количественные биомаркеры боли и клинические параметры. В качестве количественных биомаркеров боли использовали уровень болевой порога, временную суммацию боли, условную модуляцию боли. Клинические показатели оценивали с помощью опросников Brief Pain Inventory, WOMAC, painDETECT. Также оценивалась боль во время ходьбы по ровной поверхности и при подъеме по лестнице. В результате было показано, что эторикоксид (Аркоксия®) значительно уменьшает локальную и центральную сенситизацию, а также снижает эффект временной суммации боли. Лечение эторикоксибом сопровождалось улучшением клинических показателей, причем наилучшие результаты были получены у пациентов с более высокими исходными показателями центральной сенситизации. Таким образом, чем более была выражена центральная сенситизация, тем большим был обезболивающий эффект при использовании эторикоксида.



Важной темой обсуждения на конференции стала терапия сопутствующей патологии при лечении ревматических заболеваний. Этой проблеме посвятил доклад главный научный сотрудник отдела некоронарных болезней сердца и ревматологии ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Олег Петрович Борткевич.

Докладчик подробно остановился на проблеме развития системного остеопороза (ОП) при ревматоидном артрите (РА), нарушениях кальциево-фосфорного обмена при данном заболевании и современных возможностях их коррекции.

ОП является характерным заболеванием при РА в связи с аутоиммунным воспалительным процессом, ограничением двигательной функции, приемом некоторых препаратов, прежде всего ГК. В связи с этим пациенты с РА должны не реже чем один раз в два года (некоторые категории пациентов – чаще) проходить рентгеноденситометрию костей (DEXA) для раннего выявления и мониторинга ОП. Профилактика прогрессирования ОП включает адекватный уровень приема кальция и витамина D, механическую защиту суставов и позвоночника (индивидуально подобранные ортезы, корсеты), физические упражнения (силовые без весовой нагрузки – отягощений), достаточное воздействие солнечного света, а также отказ от курения и злоупотребления алкоголем.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской коллегии эндокринологов (AAACE/ACE Postmenopausal Osteoporosis CPG, 2016)



Рис. 1. Относительная эффективность и безопасность НПВП

адекватное потребление кальция является основой диетических рекомендаций любой программы по предупреждению или лечению ОП и важной составляющей здорового образа жизни для сохранения здоровья костей в любом возрасте. Для всех взрослых в возрасте старше 50 лет рекомендованная суточная доза кальция составляет 1200 мг (подразумевается потребление кальция с пищей и при необходимости в форме добавок). Доказано, что прием добавок, содержащих необходимые дозы кальция, приводит к повышению минеральной плотности костной ткани, на 15% снижает общий риск переломов, на 30% — риск переломов бедра.

Между тем во всем мире констатируется недостаточное потребление кальция. Так, в США взрослые потребляют в среднем лишь 600 мг кальция в сутки. В Украине 81% женщин в менопаузе получают менее 700 мг кальция в сутки, 47% — менее 400 мг/сут.

Сегодня ученые сходятся во мнении, что у мужчин и женщин со средним и высоким риском развития ОП прежде всего необходима модификация образа жизни. Согласно современным рекомендациям одним из мероприятий по модификации образа жизни является коррекция потребления кальция (1000-1200 мг/сут) и витамина D (600-800 МЕ/сут) с помощью диеты или приема кальциевых комплексов. Особенно это касается категорий пациентов (как мужчин, так и женщин), у которых по разным причинам снижена протекторная функция половых гормонов. В категорию риска попадают в первую очередь женщины с ранней (часто после хирургического вмешательства по поводу фибромиомы) менопаузой. Оптимизация потребления кальция особенно важна для пациентов, длительно принимающих ГК, так как последние стимулируют выведение кальция с мочой. ГК-индуцированный ОП — распространенная проблема, и, согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (L. Buckley et al., 2017), к группе риска развития ОП относятся все взрослые пациенты, принимающие ГК в дозе более 2,5 мг/сут (в пересчете на преднизолон) на протяжении 3 мес и более.

Докладчик подчеркнул важность соблюдения «коридора нормы» в потреблении кальция: суточная доза более 1500 мг на 40% повышает общую смертность, а менее 700 мг — повышает сердечно-сосудистый риск. Напротив, соблюдение «коридора нормы» и поступление кальция в дозе 500-1000 мг/сут, по данным 10-летнего исследования с участием 9 тыс. женщин в менопаузе, повышало выживаемость этих пациентов в сравнении с женщинами, не получавшими добавки кальция. При этом показатели смертности не зависели от приема витамина D.

При рассмотрении средств, рекомендованных для регуляции кальциево-фосфорного обмена при ОП, профессор О.П. Борткевич отметил, что сегодня на смену средствам первого (простой кальций) и второго (кальций в комбинации с витамином D₃) поколений пришли представители третьего поколения, в состав которых входит МСН-Ca1™ — микрокристаллический гидроксипатит кальция в комбинации с факторами роста. МСН-Ca1™ способствует стимуляции остеобластов и торможению резорбции костной ткани. Применение МСН-Ca1™ рекомендуют для регуляции кальциево-фосфорного обмена при дефиците кальция в организме, ОП, а также для улучшения сращения костей при переломах.

В Украине присутствует комплекс Остеопро®, в состав которого входит МСН-Ca1™ (табл.).

В ходе доклада были озвучены результаты исследования, проведенного в Оклендском университете (Новая

Таблица. Состав комплекса Остеопро®	
Вещество	Доза
Кальций	250 мг
Фосфор	125 мг
Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF1)	230 нг
Инсулиноподобный фактор роста-2 (IGF2)	170 нг
Трансформирующий фактор роста-β (TGFB)	28 нг

Зеландия), которое продемонстрировало влияние МСН-Ca1™ на рост и дифференциацию остеобластов. Согласно полученным данным МСН-Ca1™ дозозависимо

увеличивает площадь минерализованной костной ткани в культуре первичных остеобластов. Результаты полимеразно-цепной реакции показали, что МСН-Ca1™ вызывает усиление экспрессии генов-маркеров дифференциации остеобластов. С помощью метода флуоресцентной микроскопии было установлено увеличение минерализации в трехмерных культурах остеобластов под воздействием МСН-Ca1™.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что белковые компоненты МСН-Ca1™ действуют как анаболические факторы формирования костной ткани, и МСН-Ca1™ стимулирует дифференцировку остеобластов и формирование нового костного матрикса. Таким образом, применение комплекса, содержащего МСН-Ca1™ (Остеопро®), можно рассматривать как один из эффективных подходов в костнорепаративной медицине.



Дмитрий Леонидович Федько провел мастер-класс «Локальная инъекционная терапия с использованием ГК».

Докладчик отметил, что внутрисуставные инъекции ГК применяются в Украине значительно реже, чем в западных странах, и преимущественно их выполняют травматологи, реже — ревматологи, а врачи

в рамках секции, посвященной сложным клиническим случаям в ревматологии, доцент кафедры внутренней медицины № 3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, кандидат медицинских наук

Продолжение на стр. 64.

ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ БОЛЮ¹

більш ніж у 112 країнах світу²

Аркоксія[®]

(еторикокиб, МСД)

ПОТУЖНИЙ ІНГІБІТОР ЦОГ-2 З ПЕРИФЕРИЧНОЮ ТА ЦЕНТРАЛЬНОЮ ДІЄЮ^{3,4}

Дипроспан[®]
суспензія для ін'єкцій
БЕТАМЕТАЗОН
(в формі дипропонату та натрію фосфату)
Шерінг-Плау

Дипроспан[®]
суспензія для ін'єкцій
БЕТАМЕТАЗОН
(в формі дипропонату та натрію фосфату)
Шерінг-Плау

Дипроспан[®]

ЕТАЛОННИЙ ПРОЛОНГОВАНИЙ БЕТАМЕТАЗОН⁵

Вибіркова інформація з безпеки препарату Аркоксія[®]. Склад: 1 таблетка містить 60 мг, 90 мг, 120 мг еторикокибу. **Характеристика.** Аркоксія[®] — це нестероїдний протизапальний препарат — селективний інгібітор циклооксигенази-2 в рамках клінічного доведеного дозу. **Показання.** Симптоматична терапія при остеоартриті, ревматоїдному артриті, анкілозуючому спонділіті, а також при болі і ознаках запалення, пов'язаних із гострим подігартритом. Натривале лікування помірного підпороганічного болі, пов'язаного зі стоматологічними операціями. **Протипоказання.** Препарату Аркоксія[®] протипоказаний: при гіперчутливості до дієвої або будь-якої допоміжної речовини препарату; при активній печіничній цирозі або активній шлунково-кишковій кровотечі; пацієнтам, у яких виникає бронхоспазм, гострий риніт, назальні поліпи, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або інші алергічні реакції після застосування ацетилсалicyлової кислоти або НПЗП, включаючи інгібітори ЦОГ-2 (діклофаксиксаназ-2); у період вагітності та годуючих груддю; при тяжких порушеннях функцій печінки; якщо розрахований нірковий кліренс креатиніну < 30 мл/хв; дітям віком до 16 років; при запальних захворюваннях кишечника; при застійній серцевій недостатності; пацієнтам з артеріальною гіпертензією, у яких показники артеріального тиску постійно вищі за 140/90 мм рт. ст. та недостатньо контролюються; при діагностованій ішемній хворобі серця, захворюваннях периферичних артерій та/або цереброваскулярних захворюваннях, **Спосіб застосування та дози.** Препарату Аркоксія[®] застосовують перорально. Конкретні дози вказані в Інструкції для медичного застосування препарату. **Побічні реакції** (дуже часто: ≥1/10, часто: ≥1/100, $<1/100$): альвеолярний остит, гастроентерит, інфекції верхніх дихальних шляхів та сечовидного тракту, набряки/затримка рідини, запаморочення, головний біль, серцебиття, аріtmія, гіпертензія, бронхоспазм, біль у животі, запор, метеоризм, гастрит, печінично-літний рефлюкс, дряво/дискомфорт в ділянці епігастрія, нудота, блювотка, осорфат, виразки в ротовій порожнині, підвищення АЛТ, підвищення АСТ, емізія, астенія/втома, пригнічення симптомів. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Пацієнти, у яких під час застосування еторикокибу виникає запаморочення, вертільне або сонливість, не повинні керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами. **Запобіжні заходи/особливості застосування.** Клінічні дослідження вказують на те, що використання селективних інгібіторів ЦОГ-2 може бути пов'язане з ризиком виникнення тромботичних ускладнень (особливо інфаркту міокарда та інсульту) в порівнянні з плацебо та деякими НПЗП. Також, як і при використанні інших препаратів, які пригнічують синтез простагландинів, затримка рідини, набряки і артеріальна гіпертензія спостерігалися у пацієнтів, що приймали еторикокиб. Еторикокиб, особливо у великих дозах, може призводити до більш часті і сильні артеріальні гіпертензії в порівнянні з деякими іншими НПЗП та селективними інгібіторами ЦОГ-2. Про серйозні реакції гіперчутливості (в тому числі анафілаксії і ангіоневротичний набряк) повідомлялось у пацієнтів, які використовували еторикокиб. Препарату Аркоксія[®] в таблетках містить лактозу. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозиної мальабсорбції не повинні застосовувати цей препарат. **Категорія відпуску.** За рецептом.
† Аркоксія[®] — зареєстрована торгова марка MERCK & CO., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.

Вибіркова інформація з безпеки препарату ДИПРОСПАН[®]. Склад: 1 мл препарату містить: бетаметазону дипропонату 6,43 мг (еквівалентні 5 мг бетаметазону) і бетаметазону натрію фосфат 2,63 мг (еквівалентні 2 мг бетаметазону). **Форма випуску.** Суспензія для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Кортикостероїди для системного застосування. Код АТС H02A B01. **Показання.** Ревматоїдний артрит, остеоартроз, бурити, тендосиновіти, тендиніти, перитендиніти, анкілозуючий спонділіт, епіконділіт та ін. **Протипоказання** — підвищена чутливість до бетаметазону, інших компонентів препарату або інших ГК, системні мікози та ін. **Передозування.** Симптоми. Введення протягом декількох днів високих доз ГК не приводить до небажаних наслідків (за винятком випадків застосування дуже високих доз або при застосуванні при цукровому діабеті, глаукомі, загостренні ерозивно-виразкових уражень ШКТ або при одночасному застосуванні препаратів дігліталісу, непрямих антикоагулянтів або диуретиків, що виводять калій). **Особливості застосування.** НЕ вводять внутрішньовенно! НЕ вводять підшкірно! Суворе дотримання правил асептики обов'язкове при застосуванні Дипроспану. Будь-яке застосування Дипроспану може призвести до системної дії при одночасному вираженому місцевому ефекті. Внутрішньосуглобові ін'єкції повинні проводитися тільки медичним персоналом. Не вводити препарат при наявності внутрішньосуглобової інфекції. Не слід вводити глюкокортикоїди в нестабільний суглоб, інфіковану область і мікробіотичну порожнину. Повторні ін'єкції в суглоб при остеоартрозі можуть підвищувати ризик руйнування суглоба. Після успішної внутрішньосуглобової терапії пацієнту слід уникати перевантажень суглоба. Повідомлялось про серйозні неврологічні порушення, деякі з яких були детальними, після проведення епідуральної ін'єкції кортикоїдів. У тому числі були повідомлення про інфаркт слинної залози, паралітич, квадрилич, коркову сліпоту та інсульт. Так як безпека і ефективність епідурального введення не вивчені, кортикоїди не рекомендують для епідурального застосування. **Діти.** Недостатньо клінічних даних щодо застосування препарату дітям, тому небажано застосовувати його пацієнтам цієї вікової категорії (можливе відставання в рості та розвиток вторинної недостатності кори надниркових залоз). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** При комбінованому застосуванні ГК з нестероїдними протизапальними препаратами або з етанолом та етанолсодержачими препаратами можливе підвищення частоти появи або інтенсивності ерозивно-виразкових уражень ШКТ. При сильному застосуванні ГК можуть знизити концентрацію салicyлатів у плазмі крові. **Побічні реакції.** Небажані явища, які і при застосуванні інших глюкокортикоїдів, обумовлені дозою та тривалістю застосування препарату. Можливий розвиток остеопорозу, астенічного некрозу головок стегенової і плечової кісток, патологічних переломів довгих кісток, розриву сухожилля, нестабільності суглобів (при багаторазових введеннях), загальні порушення та порушення у місці введення: подвійної випадки сліпоты, що супроводжують місцеве застосування на рівні обличчя та голови, плівки або пігментації, підшкірна та шкірна атрофія, астенічні абсцеси, загострення після ін'єкції (внутрішньосуглобове введення) та артритів Шарко. Вторинне пригнічення гіпофізу та кори надниркових залоз у випадку стресу (травми, хірургічне втручання або хвороба). Після повторного внутрішньосуглобового введення можливе ураження суглобів. Існує ризик зараження[†]. **Умови відпуску.** За рецептом.
*Повний перелік — дивіться інструкцію для медичного застосування препарату Дипроспан[®].
† Дипроспан[®] — зареєстрована торгова марка MERCK & CO., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.
1. Матеріал на увазі доведеної протиполовної ефективності при остеоартриті, ревматоїдному артриті, гострому подігартриті та анкілозуючому спонділіті, згідно інструкції для медичного застосування (розділ Ефективність)⁶ 2.PSUR upd 2017. Arcoxia Worldwide Marketing Authorization Status 3.A.E. Каратеве, Еторикокиб — новий селективний інгібітор циклооксигенази-2. Современная ревматология №2, 2009 4.Адаптовано із Lars Arendt-Nielsen et al., Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. PAIN 157 (2016) 1634–1644 5.P.O.I.B., и др. Эффективность применения внутрисуставных инъекций гормональных препаратов при лечении болевого синдрома на фоне дисфункции крестцово-подвздошного сустава. Вісник ортопедії, травматології та протезування, №3 (90) — 2016, стр. 31 УДК 616.728.16-003.7-099.5:615.357, 6.Інструкція для медичного застосування препарату Аркоксія[®]. ЦА/10704/01/01-04, наказ МОЗУ № 614 від 04.04.2016, 7. Інструкція до медичного застосування лікарського засобу Дипроспан[®]. Реєстраційне посвідчення №УА/9168/01/01; Наказ МОЗ №614 від 04.04.2016р.
Даний матеріал призначений лише для фахівців охорони здоров'я та для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і друку в спеціалізованих медичних журналах (виданнях). MSD не рекомендує застосовувати продукти з метою, які відносяться від тих, які описані в інструкції по застосуванню даного препарату. Перед призначенням будь-якого препарату, згаданого у цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції виробника для медичного застосування препарату. Якщо у вас з'явилися питання щодо продуктів MSD, звертайтеся до нас за адресою: МСД Україна, БЛ «Горизонт Парк», вул. Миколи Амосова, 12, 3-й поверх, Київ, Україна, 03038, або звертайтеся на www.msd.ua, www.medical-msd.com. Зателефонуйте: в будні дні +38 (044) 393 74 80, факс: +38 (044) 393 74 81. Написати: media@merck.com. © 2018 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. MUSC-1251461-0000. Матеріал затверджений для друку: квітень 2018 р. Матеріал дієвий до: листопад 2018 р.

«Лечение до достижения цели»: современные подходы к терапии системных заболеваний соединительной ткани

Продолжение. Начало на стр. 62.

общей практики с данной методикой практически незнакомы.

Д.Л. Федьков подробно остановился на некоторых нюансах проведения внутрисуставных инъекций ГК и озвучил практические рекомендации по проведению процедуры: 1) соблюдать правила асептики и антисептики, для суставов стопы проводить двойную обработку места введения йодом и спиртом, отдавая предпочтение предварительно наполненным шприцам; 2) всегда аспирировать максимально возможное количество жидкости; 3) не использовать для внутрисуставного введения анестетики из-за их доказанного хондродеструктивного воздействия; 4) не следует вращать иглу внутри сустава; 5) антибиотики вводить в сустав нецелесообразно; 6) промывание сустава

выбору препарата, отдавая предпочтение оригинальным средствам, которые доказали свою эффективность и безопасность. В пользу такого решения свидетельствуют данные некоторых исследований, демонстрирующие наличие значительных отличий между оригинальными препаратами и генериками, которые могут отразиться на результатах процедуры. Так, при сравнении оригинального и двух генерических препаратов, содержащих бетаметазона дипропионат (БМДП) и бетаметазона натрия фосфат, было выявлено, что БМДП в оригинальном препарате характеризуется значительно более низкой скоростью осаждения суспензии в шприцах после добавления лидокаина. При микроскопии было обнаружено, что основную массу суспензии оригинального БМДП составляют частички меньшего размера (от 5 мкм), чем у генериков (от 10 мкм) (рис. 2).

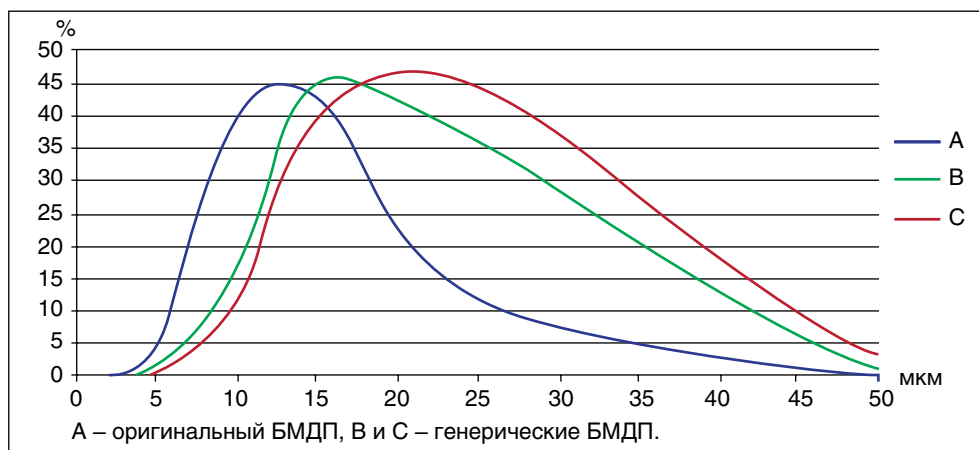


Рис. 2. Отличия в размерах частиц суспензий БМДП (счетчик частиц)

не является правилом, его обычно проводят при инфекционных артритах в стационаре; 7) после внутрисуставного введения ГК с целью замедления распространения препарата по лимфатическим путям необходимо максимально ограничить движения в суставе до 24 ч; 8) доза ГК для введения зависит от размера сустава и составляет: для крупных (коленных/голеностопных) суставов — 1 мл, средних (локтевых/лучезапястных) — 0,5-1 мл, мелких (межфаланговых/плюснефаланговых) — 0,1-0,5 мл.

Рекомендуемые интервалы: инъекции ГК в коленный и тазобедренный суставы следует делать не чаще 1 раза в 3 мес, в другие суставы — не чаще 1 раза в 1,5-2 мес.

При неэффективности первой инъекции повторное введение в тот же сустав возможно через 1-2 нед. Следует рассмотреть смену доступа, возможно — препарата.

При неэффективности двух инъекций следует прекратить введение и пересмотреть диагноз.

Безусловно, внутрисуставные инъекции ГК пролонгированного действия не должны быть единственным методом лечения заболеваний суставов (кроме посттравматических или постоперационных синовитов/артритов, периартритов, ганглионитов, не ассоциированных с хроническими артропатиями тендовагинитов и бурситов, а также случаев непереносимости базисных препаратов).

Внутрисуставные инъекции ГК могут быть выполнены на фоне приема НПВП (после инъекции их следует при первой возможности отменить) и/или «хондропротекторов» (SYSADOA), в том числе внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты. Физиотерапевтические процедуры, за исключением фонофореза с гидрокортизоном, могут назначаться не ранее чем через 3 дня после внутрисуставной инъекции ГК пролонгированного действия.

Особое внимание при проведении внутрисуставной инъекции ГК пролонгированного действия следует уделять

При тестировании биодоступности бетаметазона была также обнаружена разница в растворимости кристаллов бетаметазона: за тестовое время растворилось 99,8% кристаллов бетаметазона оригинального препарата и только 66 и 53% кристаллов — у генериков.

Большой размер и худшая растворимость кристаллов БМДП в исследованных генерических препаратах могут стать причиной снижения терапевтического эффекта из-за неравномерного распределения суспензии в суставе (вследствие уменьшения площади взаимодействия с синовиальной оболочкой) и хондродеструктивного воздействия вследствие низкой растворимости суспензии.

В Украине оригинальный БМДП зарегистрирован под торговым названием Дипропан®, который выпускается как в ампулах, так и в инновационной форме — в виде предзаполненного шприца. Преимущества такой формы препарата включают удобство в использовании, уменьшение времени подготовки манипуляции, существенное снижение риска развития инфекционных осложнений. В комплект входят две иглы с силиконовым покрытием и специальной антитравматичной заточкой, что позволяет снизить риск травматизации тканей. Также очень удобной в использовании является специальная усиленная система крепления иглы на конусе шприца, которая усиливает плотность фиксации и предупреждает подтекание препарата при инъекции.

Подводя итоги обзора, следует отметить, что прошедшая конференция продемонстрировала очередные достижения украинской ревматологии, большое желание ученых внедрять самые современные подходы к диагностике и лечению ревматических заболеваний в клиническую практику и стремление практических врачей повышать уровень образования и совершенствовать практические навыки.

Подготовила Екатерина Ткаченко



Міністерство охорони здоров'я України
Ужгородський національний університет
Закарпатський обласний центр нейрохірургії та неврології
ГО «Українська асоціація боротьби з інсультотом»

7-9
ЧЕРВНЯ
2018 РОКУ



м. Ужгород
Ужгородський національний університет
(великий конференц-зал)
площа Народна, 3

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА ШКОЛА З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ КАРПАТСЬКІ ЧИТАННЯ

ТЕМАТИКА НАУКОВОЇ ПРОГРАМИ ШКОЛИ

7 ЧЕРВНЯ

ВІЗИТ ПРОФЕСОРА

• Стратегія відновлення рухової сфери після інсульту: досвід клініки «Weill Cornell»
Prof. Michael W. O'Dell, MD
Professor of Clinical Rehabilitation Medicine, Weill Medical College, Cornell University, Attending Physiatrist, NewYork-Presbyterian Hospital, NewYork, USA

ПЛЕНАРНЕ ЗАСІДАННЯ

• Спільне засідання Української асоціації боротьби з інсультотом, Української асоціації нейрохірургів, Проекту ESO-EAST/Ініціативи ANGELS

НАВЧАЛЬНИЙ КУРС

• ЕЕГ у практиці невролога – найважливіший аспект
• Мальнутриція: базовий курс для неврологів

8 ЧЕРВНЯ

ВІЗИТ ПРОФЕСОРА

• Принципи лікування спастичності у пацієнтів з набутими ураженнями головного мозку
Prof. Michael W. O'Dell, MD
Professor of Clinical Rehabilitation Medicine, Weill Medical College, Cornell University, Attending Physiatrist, NewYork-Presbyterian Hospital, NewYork, USA

ШКОЛА ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

• Попереко-кривові радикулпатії: нехірургічні аспекти лікування та реабілітації

ШКОЛИ КЛІНІЧНИХ НЕЙРОНАУК

• Епілепсія: сучасні підходи та практичні міркування
ПАНЕЛЬНА ДИСКУСІЯ ЕКСПЕРТІВ
• Мультидисциплінарний підхід до захворювань периферичної нервової системи

9 ЧЕРВНЯ

ВІЗИТ ПРОФЕСОРА

• Принципи фармакотерапії при ЧМТ та інших набутих ураженнях головного мозку
Prof. Michael W. O'Dell, MD
Professor of Clinical Rehabilitation Medicine, Weill Medical College, Cornell University, Attending Physiatrist, NewYork-Presbyterian Hospital, NewYork, USA

ПАНЕЛЬНА ДИСКУСІЯ ЕКСПЕРТІВ

• Міофасціальні больові синдроми, діагностичні помилки та лікарські омани

НАУКОВИЙ СИМПОЗИУМ

• Експертні питання клінічної неврології

Тези приймаються до 25 квітня 2018 року



ТЕЗИ ПРИЙМАЮТЬСЯ ДО 25 КВІТНЯ 2018 РОКУ

Додаткові інформація та реєстрація на сайті WWW.UABI.ORG.UA

Організатор:

Гуляєва Марина Віталіївна, (067) 465-56-61
Ел. пошта: mgulyayeva@gmail.com

Передплатити журнал

«СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ТА КОМОРБІДНІ СТАНИ»

можна в будь-якому відділенні «Укрпошти»
за передплатним каталогом у розділі
«Охорона здоров'я. Медицина»,
а також у редакції «Видавничого дому
«Здоров'я України» (тел. (044) 364-40-28)



передплатний індекс – 49291

И.Ю. Головач, д. мед. н., профессор, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

Современные стандарты лечения остеопороза: кому, когда, сколько, как долго?

Остеопороз (ОП) по образному определению президента Международного фонда остеопороза, профессора Джона Кэниса – это «тихая эпидемия», охватившая все страны без исключения заболеванием, характеризующимся изменением в структуре костной ткани, снижением костной массы и ее прочности, что часто служит причиной переломов и необходимости оперативного вмешательства. В материалах Всемирного конгресса по остеопорозу и X Европейского конгресса, посвященного клиническому и экономическим аспектам ОП [18], отмечается, что ОП – одно из наиболее распространенных заболеваний, которое наряду с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом и онкологическими болезнями занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) описывает ОП как «прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся низкой костной массой и микроархитектурными нарушениями костной ткани, с последующим увеличением хрупкости костей и повышенной склонностью к переломам» [21]. Значение проблемы ОП в первую очередь определяется его последствиями – переломами позвонков и костей периферического скелета, обуславливающими значительный рост заболеваемости, инвалидности и смертности у таких пациентов [1, 4]. Остеопоротические переломы значительно ограничивают свободу передвижений, ухудшают качество жизни [28], увеличивают риск развития сопутствующей патологии [27], сокращают длительность жизни [17]. Таким образом, их профилактика и дальнейшее лечение имеют первостепенное значение.

Поскольку ОП – заболевание, связанное с повышенным риском переломов, следовательно, для его лечения необходимо выявить лиц, имеющих такую проблему, с тем чтобы предпринять действия, направленные на ее либо устранение, либо хотя бы снижение [4]. Известно, что повышению риска переломов способствуют факторы, влияющие как на прочность кости, так и на риск падений. Существует несколько способов оценки риска переломов.

Во-первых, сегодня хорошо документирована ассоциация произошедшего (предыдущего) перелома с риском последующих переломов. При этом указанная ассоциация мало зависит от минеральной плотности кости (МПК). В исследовании NORA было продемонстрировано, что перелом предплечья у пациентов в возрасте ≥ 45 лет повышает риск перелома проксимального отдела бедра в 1,9 раза [8]. Это позволяет говорить об «остеопоротическом каскаде» переломов, когда за одним переломом следует другой, а порой и несколько подряд. Наличие устойчивой связи перенесенного ранее перелома с риском последующих привела к широкому внедрению в различных странах и системах здравоохранения методики выявления пациентов с высоким риском переломов среди тех, кто уже их перенес [4]. Таким образом, наличие остеопоротического перелома в анамнезе позволяет отнести таких пациентов к высокому риску возникновения переломов.

Другой важной составляющей группы пациентов высокого риска является костная масса, измеряемая путем исследования МПК. Согласно критериям ВОЗ ведущим диагностическим критерием ОП является низкая МПК, что определяется методом двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). ДРА принято считать золотым стандартом диагностики ОП и прогнозирования риска переломов костей. Каждому установленному при проведении ДРА снижению МПК в области шейки бедренной кости на 1 стандартное отклонение (SD) соответствует повышение риска переломов проксимального отдела бедренной кости в 2,6 раза и любого другого отдела в 1,6 раза [23]. Рабочее определение ОП базируется на Т-критерии МПК, определенной в шейке бедренной кости. Т-критерий интерпретируется

как величина МПК $-2,5$ SD или ниже среднего значения у взрослых молодых женщин (Т-критерий $\leq -2,5$ SD). Однако следует понимать, что в целом нет такого порога МПК и значения Т-критерия, ниже которого риск перелома становится абсолютным и выше которого риск перелома полностью исчезает.

Описано уже большое количество клинических факторов риска (КФР) развития переломов. Эти факторы были проанализированы и представлены в новом способе оценки риска переломов, опубликованном в 2008 году и получившем название FRAX [19]. Для алгоритма FRAX были отобраны те КФР, которые продемонстрировали ассоциацию с повышением риска перелома независимо от МПК в шейке бедра. Алгоритм FRAX дает обобщенную оценку риска переломов на основе имеющихся у пациента КФР в сочетании (или без) с данными денситометрии [5].

КФР, используемые при прогнозировании 10-летней вероятности перелома (FRAX) в дополнение или вместо измерения МПК:

- возраст;
- пол;
- индекс массы тела;
- семейный анамнез перелома проксимального отдела бедра;
- отношение к курению;

- прием глюкокортикоидов (ГК);
- ревматоидный артрит (РА);
- другие причины вторичного ОП;
- злоупотребление алкоголем.

Отличительной особенностью модели FRAX является учет региональных особенностей и региональных различий в эпидемиологической ситуации по переломам и продолжительности жизни, что делает оценку прогноза более достоверной. В 2016 г. была разработана и предложена для клинического использования украинская модель FRAX для прогнозирования основных остеопоротических переломов [6]. В настоящее время она доступна на официальном интернет-ресурсе FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/?lang=uk>).

Алгоритм FRAX дает возможность выделить пациентов высокого риска. К таковым относятся пациенты с риском развития основных остеопоротических переломов $>20\%$ в течение последующих 10 лет.

Одновременно модель FRAX имеет ограничения, которые необходимо учитывать при ее использовании. А именно, модель FRAX:

- можно использовать только у нелеченных больных;
- не должна применяться для мониторинга эффективности лечения пациентов;



И.Ю. Головач

- не может применяться у детей и подростков;
- не может применяться у женщин в менопаузе;
- не учитывает детали некоторых факторов риска (например, длительность и интенсивность курения; доза и длительность применения ГК, а также способ их введения; длительность и активность течения РА и т.д.);
- не учитывает другие важные факторы риска (падения, маркеры костного ремоделирования, дефицит витамина D, данные ультразвукового исследования костной ткани, др.).

Кроме модели FRAX существуют и другие способы определения порога вмешательства и выделения пациентов высокого риска перелома. Они представлены в таблице. Необходимо отметить, что все предлагаемые критерии охватывают и дублируют основные критерии пациентов высокого риска: предшествующий перелом, низкая МПК, прием ГК, наличие вторичного ОП, на которых, в принципе, базируется модель FRAX. Таким образом, предложенный ВОЗ калькулятор (алгоритм) FRAX подсчитывает индивидуальную 10-летнюю вероятность возникновения остеопоротического перелома на основании комбинации КФР и МПК; он позволяет аккуратно идентифицировать пациентов высокого риска, являющихся наилучшими кандидатами на вмешательство [1, 4, 20].

Таким образом, в последнее время изменился подход к оценке риска переломов при ОП, а также способы установления диагноза ОП, которые основаны прежде всего на определении высокого риска переломов и стратификации пациентов по этому принципу. Так, диагноз ОП базируется на выявлении у пациента следующих критериев:

- на основании перенесенного низкоэнергетического перелома типичной остеопоротической локализации;
- при определении 10-летней вероятности перелома по региональной модели FRAX, превышающей порог вмешательства;
- при определении МПК с помощью ДРА с Т-критерием ниже $-2,5$ SD.

На рисунке 1 схематически представлен современный алгоритм установления диагноза ОП, базирующийся на определении пациентов высокого риска. Так, рекомендуется устанавливать клинический диагноз ОП на основании высокого риска перелома, выявляемого при денситометрии (методом ДРА), а также у пациентов, перенесших типичный остеопоротический перелом – проксимального отдела бедренной кости (в этом случае даже при отсутствии результатов денситометрии), перелом позвонков, проксимального отдела плечевой кости, таза, ребер, в некоторых случаях – дистального отдела лучевой кости (при наличии остеопении при ДРА) и наконец при выявлении высокого риска переломов при использовании алгоритма FRAX [15, 31]. Исследовательская группа, возглавляемая профессором J. Kanis и соавт. (2015) [20], напротив, считает, что нет необходимости

Таблица. Предлагаемые критерии для выделения пациентов высокого риска возникновения переломов

Автор	Критерии
N.B. Watts, D.L. Diab, 2010 [32]	Предшествующая история переломов, низкий показатель Т-критерия, вторичный ОП вследствие длительного приема ГК, наличие таких заболеваний, как гипертиреоз, гиперпаратиреоз, РА, длительная иммобилизация или заболевания, приводящие к ней (например, рассеянный склероз)
M. Whitaker et al., 2012 [33]	История переломов и Т-критерий $-2,5$ SD
M. McClung et al., 2013 [24]	Т-критерий $-2,5$ SD в области шейки бедра, предыдущие переломы позвонков или бедра либо постоянная терапия высокими дозами ГК
D.M. Black et al., 2012 [9]	1. Т-критерий $-2,5$ SD в области шейки бедра 2. Наличие перелома позвонка и Т-критерий $-2,0$ SD и ниже в области шейки бедра

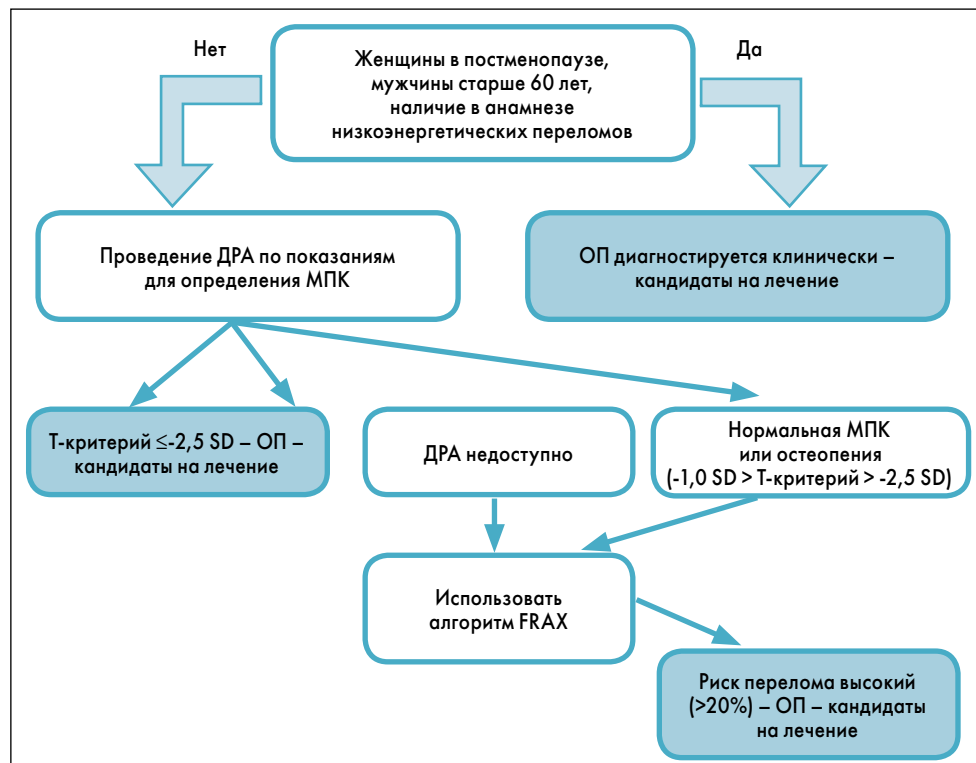


Рис. 1. Современный алгоритм постановки диагноза ОП

Продолжение на стр. 66.

И.Ю. Головач, д. мед. н., профессор, Клиническая больница «Феофания»
Государственного управления делами, г. Киев

Современные стандарты лечения остеопороза: кому, когда, сколько, как долго?

Продолжение. Начало на стр. 65.

в диагностических критериях ОП, нужно использовать оценку риска переломов по FRAX и инициировать лечение у пациентов с риском, превышающим порог вмешательства.

При определении тех, кому необходимо фармакологическое вмешательство, выделяют три группы пациентов высокого риска переломов (рис. 2):

- пациенты с низкоэнергетическими переломами в анамнезе;
- пациенты с низкой костной массой (Т-критерий $-2,5$ SD по данным ДРА);
- пациенты с остеопеническим синдромом и высоким риском остеопоротических переломов (по данным FRAX).

Сегодня в клинической практике применяются лекарственные средства, доказавшие свою эффективность в отношении снижения риска переломов различной локализации (вертебральных и невертебральных) в длительных многоцентровых плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Выбор терапии зависит от конкретной клинической ситуации, а при назначении отдельных препаратов – также и от предпочтительного пути введения (перорально или парентерально) [2, 3]. Основной целью фармакологической терапии ОП является уменьшение риска переломов за счет увеличения прочности кости. Нет теста, который мог бы непосредственно измерять прочность костей у живых людей, и пока не существует лекарственного средства, способного полностью предотвратить все переломы. В клинической практике мы полагаемся на косвенные маркеры для оценки снижения риска переломов и мониторинга эффективности терапии, коррелирующие с костной прочностью и риском переломов: МПК и маркеры костного ремоделирования [4].

На протяжении последних двух десятилетий для лечения ОП препаратами первого выбора остаются бисфосфонаты (БФ), которые ингибируют опосредованный остеокластами процесс костной резорбции, в результате чего увеличивается костная масса и улучшается прочность кости, снижается риск переломов различной локализации [12]. Сорокалетний опыт использования БФ для лечения постменопаузального ОП подтвердил благоприятное соотношение пользы и риска.

Поскольку ОП является хроническим заболеванием, то противопереломная (анти-остеопоротическая) терапия гипотетически может быть пожизненной. К сожалению, на сегодняшний день доступно мало данных и соответствующих рекомендаций по длительному использованию БФ; также опубликовано мало данных, подтверждающих, что продолжение лечения до 10 лет у пациентов с высоким риском переломов лучше, чем остановка терапии через 3-5 лет. Использование БФ приводит к быстрому и существенному снижению интенсивности костного оборота с максимальным эффектом в течение 3-6 мес. Этот эффект нового равновесного состояния удерживается по крайней мере в течение 10 последующих лет при продолжающемся лечении [9, 11]. При этом каждый из четырех аминобисфосфонатов (алендронат, ризедронат, ибандронат и золедроновая кислота) имеет свой уникальный профиль сродства и связывания с костной тканью, что обуславливает клинически значимые различия в степени воздействия на костный метаболизм и накопления в костной ткани.

В последние годы предметом обсуждения стал вопрос о длительности назначения БФ, особенно в свете проблем с безопасностью. При этом впервые о необходимости установления длительности терапии БФ и возможном перерыве в лечении («лекарственные каникулы») заговорили именно в связи с описанием случаев серьезных побочных эффектов, в первую очередь атипичных переломов костей и остеонекрозов челюсти [1]. Появлению концепции «лекарственных каникул» отчасти способствовали

уникальные фармакологические свойства БФ, позволяющие, в частности, осуществлять длительные паузы между введениями препаратов (например, ибандроновую кислоту перорально принимают 1 раз в месяц, золедроновую кислоту вводят парентерально 1 раз в год). Сайты связывания БФ в кости являются практически ненасыщаемыми, поэтому значительное количество препарата может накапливаться в кости в течение длительного времени, создавая своеобразный «лекарственный резервуар», который постепенно расходуется месяцами или даже годами после прекращения лечения [13]. Именно этот факт позволил выдвинуть гипотезу об «отдыхе от терапии БФ» (или «лекарственные каникулы»), что позволит снизить частоту нежелательных побочных явлений при сохранении антипереломной активности. Именно концепция «лекарственных каникул» предусматривает временное прекращение активной терапии на безопасный период (появление нового перелома или снижение МПК более 4% в год) [16, 32].

На основании результатов проведенных исследований установлена приблизительная безопасная и достаточная для достижения эффекта длительность терапии БФ. Для алендроната, ризедроната и ибандроната она составляет 5 лет, для золедроновой кислоты – 3 года. После этого периода может быть рассмотрена возможность «лекарственных каникул». Факторами, влияющими на продолжительность рекомендованного периода приема БФ, являются антирезорбтивный потенциал препарата и степень связывания каждого из них с костной тканью, которые обусловлены их химическим строением. Необходимо также учитывать, что перерыв в лечении с использованием БФ возможен только в том случае, когда есть уверенность, что в течение предыдущих 3-5 лет осуществлялся непрерывный прием БФ согласно рекомендациям врача [4].

При остановке приема БФ обозначено несколько потенциальных параметров, требующих мониторинга для определения продолжающейся потери костной массы. Предполагается, что на потерю антирезорбтивного эффекта может указывать явное снижение МПК и/или повышение уровня маркеров костного ремоделирования.

Большинство рекомендаций сосредоточено на ежегодном проведении ДРА с определением МПК. Показано, что наибольший эффект антиостеопоротической терапии наблюдается в первые 1-2 года применения БФ, затем МПК выходит на своеобразное плато, удерживаемое в течение последующих лет [11, 29]. После паузы в терапии потеря костной массы возобновляется с ежегодными потерями на уровне 0,5-2,0%, что сопоставимо со скоростью потери костной массы у пациентов, получавших плацебо. Если потери костной массы превышают этот показатель (установлено значение максимальных потерь $\geq 4\%$ в год) или возникают остеопоротические переломы, то терапия БФ должна быть возобновлена раньше, а «лекарственные каникулы» должны быть прерваны. Кроме этого, ежегодные сканирования МПК могут быть дополнены исследованием маркеров резорбции кости [7]. Их существенное преимущество состоит в том, что их определение возможно проводить через несколько недель/месяцев после начала «каникул» [30]. Два маркера ремоделирования кости – карбокси- и аминотерминальные телопептиды коллагена I типа (NTX, CTX) являются наиболее исследованными и валидными маркерами для оценки скорости костного оборота и риска переломов [22]. Увеличение CTX может произойти намного раньше, чем снижение МПК, поэтому он может быть ранним индикатором для возобновления лечения.

Наиболее развернутые рекомендации по длительному применению БФ и мониторингу терапии ОП были разработаны британской группой экспертов – National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) [26]. Учеными был предложен алгоритм лечения пациентов, в котором рекомендован регулярный пересмотр терапии после 5-летнего применения пероральных БФ и 3-летнего применения парентеральной формы золедроновой кислоты (рис. 3). В настоящее время этот алгоритм продублирован в английских клинических рекомендациях (2017) по профилактике и лечению ОП [14]. При хорошей переносимости и эффективности лечения терапию пероральными БФ после 5 лет можно продолжить у пациентов с высоким риском. К таковым относятся пациенты:

- в возрасте >75 лет;
- имеющие в анамнезе предшествующие переломы бедра или позвоночника;
- продолжающие прием ГК в дозе $>7,5$ мг/сут (в пересчете на преднизолон).

Если на фоне терапии пероральными БФ у пациента произошел ≥ 1 низкоэнергетический перелом, после оценки того, насколько правильно и регулярно больной принимал лечение, и исключения причин вторичного ОП лечение может быть продлено на срок >5 лет [14, 26]. Терапия должна быть пересмотрена в случае, если у пациента после 5-летнего применения

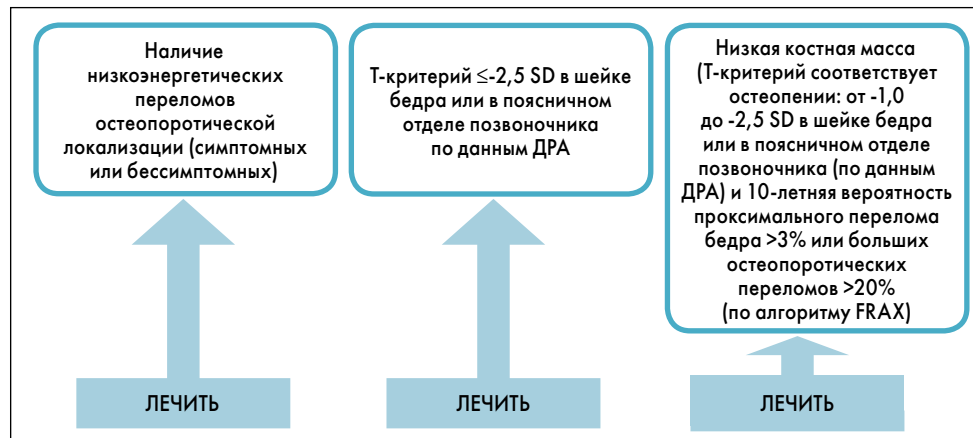


Рис. 2. Рекомендации по фармакологическому лечению пациентов. Выделение групп пациентов, которым показано фармакологическое лечение (адаптировано нами по F. Cosman и соавт. (2014) [15])

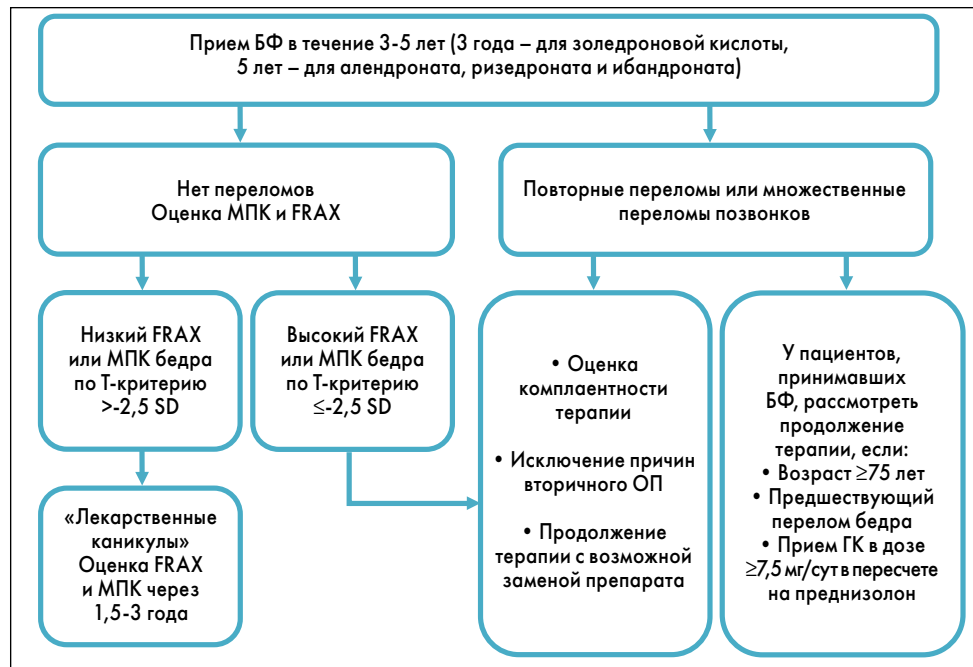


Рис. 3. Алгоритм мониторинга длительной терапии БФ, предложенный британской группой экспертов (2014) [26]

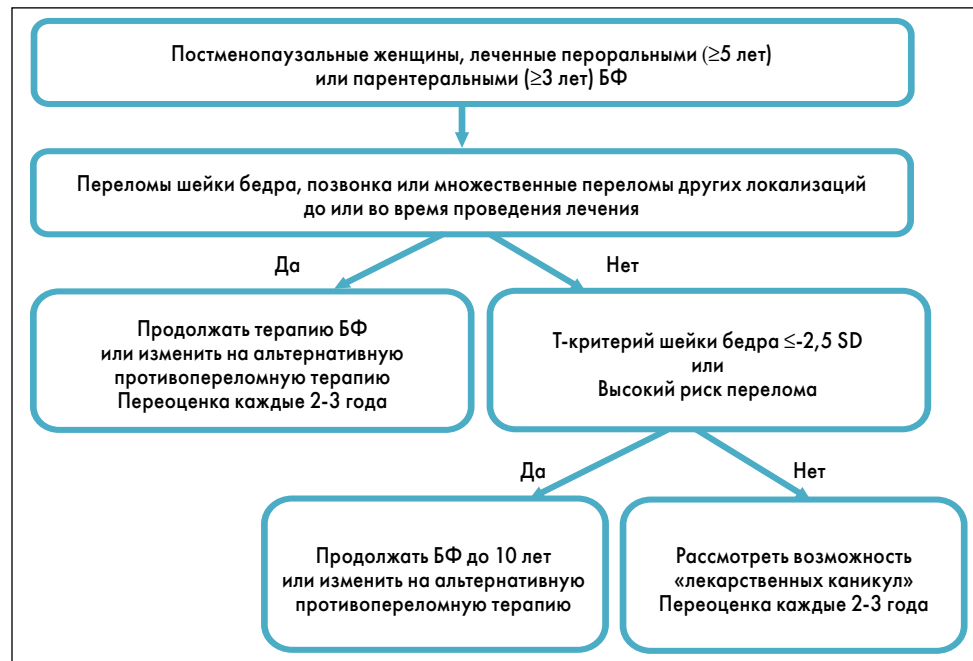


Рис. 4. Алгоритм мониторинга длительной терапии БФ у постменопаузальных женщин, предложенный Американским обществом по изучению костей и минералов (2016) [7]

пероральных БФ показатели МПК (Т-критерий) в шейке бедренной кости или поясничном отделе позвоночника остаются на уровне $\leq -2,5$ SD.

Американским обществом по изучению костей и минералов (American Society for Bone and Mineral Research, ASBMR) в 2016 году также был предложен алгоритм по менеджменту постменопаузальных женщин и длительной терапии БФ [7], который по ключевым моментам созвучен алгоритму NOGG (рис. 4).

У постменопаузальных женщин, леченных пероральными БФ в течение 5 лет и парентеральными БФ в течение 3 лет, в случае сочетания неблагоприятных факторов (прежде всего наличие переломов во время лечения) терапия БФ может быть пролонгирована до 10 лет. Эти рекомендации базируются на результатах исследований FLEX и Horizon (расширенная фаза исследований алендроната и золедроновой кислоты), где лечение было продолжено до 10 лет пероральными БФ и до 6 лет при их внутривенном применении. В этих исследованиях было продемонстрировано сокращение количества переломов при увеличении длительности терапии БФ [10]. Одновременно указывается, что преимуществами перехода на альтернативную противопереломную терапию после длительного применения БФ недостаточно изучены. Авторы этого алгоритма акцентируют внимание на том, что для оценки высокого риска переломов можно использовать не только модель FRAX, но и другие модели; основными сильными факторами риска перелома являются возраст >75 лет, предшествующий перелом бедра и прием ГК в дозе $>7,5$ мг/сут. Мониторинг и переоценка лечения включают в себя клиническую оценку, оценку риска перелома и изменения плотности костной ткани с помощью ДРА. Повторная оценка может потребоваться менее чем через 2 года у пациентов с новым переломом или с учетом ожидаемой ускоренной потери костной массы (например, при терапии ГК) [7].

В клинических рекомендациях по лечению ОП (2014) [15] предлагаются подходы к определению длительности терапии БФ и условия для смены препарата с другим механизмом действия (рис. 5). Так, продолжение «лекарственных каникул» (паузы в применении БФ) возможно при стабильном состоянии, то есть потери костной массы не превышают 3% в год, нет новых переломов, показатели маркеров костной резорбции низкие. Прием БФ необходимо возобновить при условии повышенных потерь костной массы (изменение МПК $>4\%$ в год в области шейки бедра и поясничного отдела позвоночника), появления новых переломов, высоких показателей маркеров костной резорбции (аминотерминальный перекрестно-связанный пептидный фрагмент коллагена I типа и карбокситерминальный перекрестно-связанный телопептид коллагена I типа). Таким образом, рекомендуется рассмотреть вопрос о возобновлении антиостеопоротической терапии при выявлении следующих состояний:

- значимое увеличение уровня маркеров костной резорбции или достижение показателей костного обмена, которые были у пациента до начала лечения БФ;
- снижение МПК до уровня ОП, особенно в проксимальном отделе бедренной кости;
- показатель риска перелома по FRAX, рассчитанный с учетом данных МПК шейки бедра, выше порога терапевтического вмешательства.

Вне зависимости от показателей маркеров костного обмена и МПК «лекарственные каникулы» могут быть прерваны в любой период, если произошел новый перелом [7, 14, 25]. Для профилактики снижения МПК во время «лекарственных каникул» необходимо продолжать прием комбинированных препаратов кальция и витамина D в рекомендованных дозах (не менее 1000 мг элементарного кальция и 400 МЕ витамина D).

Показаниями к переходу на препарат с другим механизмом действия (например, на деносумаб) являются: появление или стойкое присутствие побочных эффектов; отсутствие приверженности к лечению; снижение МПК $>4\%$ в год (при условии сохраненной приверженности); появление новых остеопоротических переломов; высокие показатели маркеров резорбции. Кроме того, у пациентов с высоким риском развития переломов на период «отдыха от терапии БФ» целесообразно назначение препарата с альтернативным механизмом действия. Например, при паузе в приеме БФ может применяться ралоксифен или деносумаб.

Другая группа авторов в 2013 году модифицировала рекомендации по «лекарственным каникулам» в зависимости от категории риска, к которой можно отнести пациента [24]. Так, при высоком риске пациенты должны продолжать лечение БФ с периодической переоценкой необходимости в нем, максимальная длительность терапии пероральными БФ составляет 10 лет, золедроновой кислотой – 6 лет. Пациенты со средним риском (Т-критерий $>-2,5$ SD в бедре на фоне терапии БФ, отсутствуют предшествующие переломы бедра или позвоночника) после 3-5 лет лечения могут уйти на «лекарственные каникулы», но решение должно быть индивидуальным в каждом конкретном случае. Пациенты, относящиеся к категории низкого риска (без переломов в анамнезе, МПК при назначении терапии БФ была $>-2,5$ SD), могут прекратить прием препарата и возобновить его при появлении показаний. Длительность «лекарственных каникул» также зависит от риска перелома, но четко не обозначена. Так, данные о длительности паузы в лечении при низком риске отсутствуют вообще. Необходим мониторинг состояния МПК, рисков, маркеров резорбции и возобновление терапии при значительных критичных отклонениях этих показателей. При среднем риске переломов длительность «лекарственных каникул» может колебаться от 3 до 5 лет с ежегодным мониторингом. При высоком риске рекомендуется тщательно взвешивать риск перерыва в лечении и безопасность дальнейшего лечения БФ. У пациентов определенных групп показано продолжение лечения, однако также возможен перерыв на 1-2 года или переход на прием препарата с другим механизмом действия [3].

Таким образом, решение о курсе терапии и длительности перерыва в лечении должно приниматься с учетом индивидуальных особенностей пациента с использованием ежегодной оценки факторов риска, динамики МПК и маркеров костного оборота. Накопление БФ в кости после нескольких лет лечения позволяет осуществить перерывы в лечении без снижения антипереломного эффекта, что

является уникальным механизмом, свойственным только БФ. Именно этот тезис положен в основу концепции «лекарственных каникул».

В заключение, коротко отвечая на вопросы, заявленные в названии, необходимо отметить следующее.

Кому показано лечение: пациентам высокого риска возникновения остеопоротических переломов.

Когда начинать лечение: сразу же при установлении диагноза ОП (рис. 1, 2), при наличии остеопоротического перелома в анамнезе, Т-критерии ниже $-2,5$ SD по ДРА и высокой вероятности возникновения переломов по алгоритму FRAX.

Сколько и как долго: длительность терапии БФ зависит от выбранного препарата (до 5 лет при использовании пероральных БФ и 3 года – золедроновой кислоты) и исходного риска переломов. После этого периода у пациентов с низким и средним риском возможен перерыв в лечении – «лекарственные каникулы», которые могут продолжаться несколько лет при ежегодном мониторинге состояния пациента, МПК и риска переломов (рис. 3, 4). Пациенты высокого риска требуют более взвешенного подхода, чаще всего им показано продолжение лечения БФ или переключение на другой препарат.

Литература

1. Головач И.Ю. Лечение остеопороза бисфосфонатами: возможны ли «медикаментозные каникулы»? // Практикуючий лікар, 2016; 4: 31-37.
2. Головач И.Ю. Реализация принципа индивидуализации лечения пациентов с остеопорозом при специфических клинических сценариях // Укр. ревматол. журнал, 2015; 61 (3): 4-9.
3. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Актуальные вопросы терапии остеопороза: кому и что назначать, как долго лечить // Терапия, 2017; 4 (14): 35-41.
4. Остеопороз: руководство для врачей. Под ред. О.М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 464 с.
5. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Роль FRAX в прогнозировании риска переломов // Проблемы остеологии, 2012; 15 (1): 3-15.
6. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В., Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. Українська версія FRAX: від створення до валідації // Бол. Сустиав. Позвоночник. 2016; 3 (23): 6-14. DOI: 10.22141/2224-1507.3.23.2016.85000.
7. Adler R.A., El-Hajj Fuleihan G., Bauer D.C., et al. Managing Osteoporosis Patients after Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. J. Bone Miner. Res. 2016; 31 (1): 16-35. doi: 10.1002/jbmr.2708.
8. Barrett-Connor E., Sajjan S.G., Siris E., et al. Wrist fracture as a predictor of future fractures in young and older postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). Osteoporosis Int. 2008; 19 (5): 607-613. doi: 10.1007/s00198-011-1757-0.
9. Black D.M., Bauer D.C., Schwartz A.V., et al. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis – for whom and for how long? N. Engl. J. Med. 2012; 366: 2051-2053.

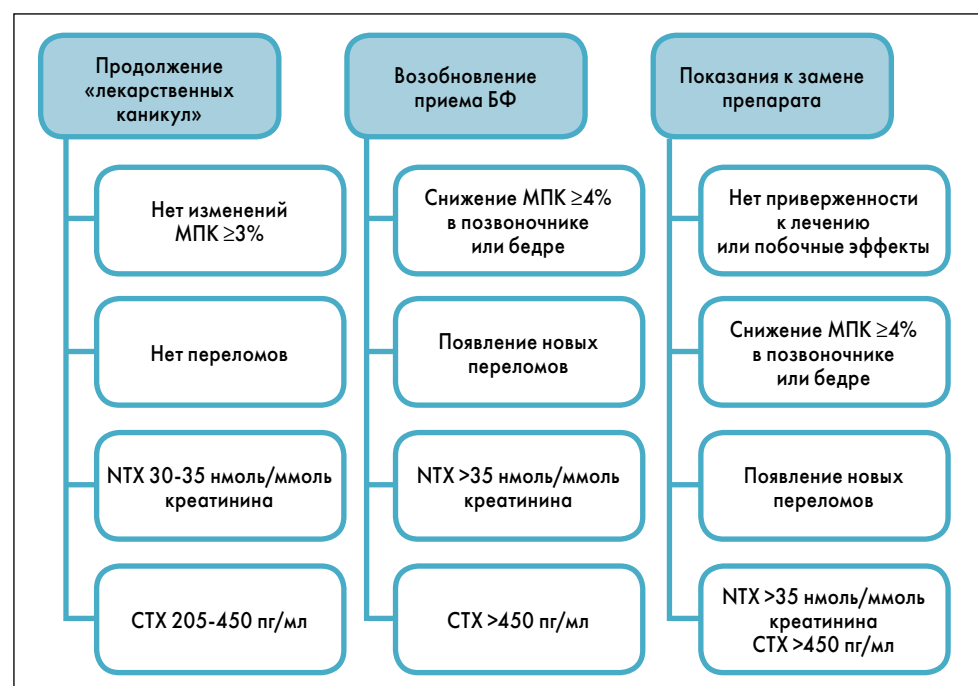


Рис. 5. Подходы к длительному лечению ОП

Примечания. NTX – N-telopeptide cross-links, аминотерминальный перекрестно-связанный пептидный фрагмент коллагена I типа; CTX – carboxyterminal collagen cross-link, карбокситерминальный перекрестно-связанный телопептид коллагена I типа.

10. Black D.M., Reid I.R., Boonen S., et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J. Bone Miner. Res. 2012; 27 (2): 243-254.
11. Bone H., Hosking D., Devogelaer J., et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 1189-1199.
12. Brown J.P., Morin S., Leslie W., et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis. Expected benefits, potential harms, and drug holidays. Canadian Family Physician. 2014; 60: 324-333.
13. Compston J., Bilezikian J. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: The long and short of it. J. Bone Miner. Res. 2012; 27: 240-242.
14. Compston J., Cooper A., Cooper C., et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch. Osteoporos. 2017; 12 (1): 43. doi: 10.1007/s11657-017-0324-5.
15. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S., et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporosis Int. 2014; 25 (10): 2359-2381. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2.
16. Diab D.L., Watts N.B. Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long. Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. 2013; 5 (3): 107-111.
17. Ioannidis G., Papaioannou A., Hopman W.M., Akhtar-Danesh N., et al. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. CMAJ. 2009; 181 (5): 265-271.
18. IOF World Congress on Osteoporosis and 10th European Congress of Clinical and Economic aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. Osteoporosis Int. 2010; 21 (5): S1-S6.
19. Kanis J.A. World Health Organization Scientific Group Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK, 2008 // http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf. – Oct. 2016. – Accessed 31.
20. Kanis J.A., McCloskey E.V., Harvey N.C., et al. Intervention Thresholds and the Diagnosis of Osteoporosis. J. Bone Miner. Res. 2015; 30 (10): 1747-1753. doi: 10.1002/jbmr.2531.
21. Kanis J.A., Melton L.J. 3rd, Christiansen C., Johnston C.C., Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. J. Bone Miner. Res. 1994; 9: 1137-1141. doi: 10.1002/jbmr.5650090802.
22. Looker A.C., Bauer D.C., Chesnut C.H. 3rd, et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. Osteoporosis Int. 2000; 11: 467-480.
23. Marshall D., Johnell O., Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ. 1996; 312 (4071): 1254-1259.
24. McClung M., Harris S.T., Miller P.D., et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. Am. J. Med. 2013; 126: 13-20.
25. McNabb B.L., Vittinghoff E., Schwartz A.V., Eastell R., et al. BMD changes and predictors of increased bone loss in postmenopausal women after a 5-year course of alendronate. J. Bone Miner. Res. 2013; 28: 1319-27.
26. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Osteoporosis – Clinical Guideline for prevention and treatment of osteoporosis (Executive Summary) [Electronic resource]. Update March 2014. http://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG_Executive_Summary.pdf
27. Papaioannou A., Adachi J.D., et al. Lengthy hospitalization associated with vertebral fractures despite control for comorbid conditions. Osteoporosis Int. 2001; 12 (10): 870-874.
28. Papaioannou A., Wiktorowicz M.E., Adachi J.D., Goeree R., et al. Mortality, independence in living, and re-fracture one year following hip fracture in Canadians. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2000; 22 (8): 591-597.
29. Ravn P., Weiss S.R., Rodriguez-Portales J.A., et al. Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85: 1492-1497.
30. Ro C., Cooper O. Bisphosphonate drug holiday: choosing appropriate candidates. Curr. Osteoporos. Rep. 2013; 11 (1): 45-51.
31. Siris E.S., Adler R., Bilezikian J., et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. Osteoporosis Int. 2014; 25 (5): 1439-1443. doi: 10.1007/s00198-014-2655-z.
32. Watts N.B., Diab D.L. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95: 1555-1565.
33. Whitaker M., Guo J., Kehoe T., et al. Bisphosphonates for osteoporosis – where do we go from here? N. Engl. J. Med. 2012; 366: 2048-2051.

Інноваційне лікування остеоартрозу: огляд сучасних даних

Болезни, связанные с поражением хрящевой ткани сустава, в частности остеоартроз (ОА), являются важнейшей проблемой здравоохранения, особенно в странах с высокой продолжительностью жизни.



Заведуючий кафедрою внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. А.А. Богомольця (г. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Борисович Яремко в рамках науково-практичної конференції «Родственні групи системних захворювань: визначення статусу і менеджмент на основі міжнародних стандартів» (22-23 березня, м. Київ) виступив з доповіддю, присвяченою перспективам сучасних методів лікування ОА, в частині тканевих інженерій.

Проблеми, пов'язані з веденням хворих ОА, зберігають сьогодні свою актуальність, і в значительній ступені вони обумовлені тим, що лікування ОА, як правило, починається на пізніх стадіях розвитку захворювання, коли пошкодження хряща уже значительні. Между тем полноценная регенерация суставного хряща, который не кровоснабжается и имеет низкий уровень метаболизма, возможна лишь при небольших по площади повреждениях (K. Gronning et al., 2016).

В настоящее время проводятся многочисленные исследования по разработке новых подходов к восстановлению поврежденных хрящевых тканей, в том числе основанных на применении технологий тканевой инженерии и регенеративной медицины. Тканевая инженерия – подход, при котором используются фундаментальные структурно-функциональные взаимодействия в нормальных и патологически измененных тканях при создании биологически замещающих для восстановления или улучшения функционирования тканей.

Клеточно- и тканевые инженерные конструкции

На сегодняшний день суставные хрящи пытаются восстанавливать с помощью двух технологий

тканевой инженерии: клеточно- и тканевые инженерные конструкции (КИК и ТИК). Оба подхода имеют целью замещение разрушенных фрагментов хрящевой нормальной полноценной ткани. Для создания КИК хрящевой ткани клетки предварительно культивируют in vitro на трехмерном биодеградируемом матриксе. Затем в сустав имплантируют смесь, содержащую биостимулирующий матрикс, в котором, как в сеточке, находятся хондроциты либо мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, а также биоактивные молекулы (факторы роста, цитокины). Биополимерный матрикс «отвечает» за доставку компонентов смеси к хрящу, а содержащиеся в КИК клетки оказывают регенерирующее действие, тем самым восстанавливая функцию сустава (V.I. Sevastyanov, 2014). К клеткам КИК предъявляются наиболее высокие требования, а именно: простота получения, способность к быстрому культивированию и размножению в достаточном количестве.

В свою очередь, ТИК «выращивают» из КИК в специальных биопротекторах, обеспечивающих необходимые условия для пролиферации и дифференциации клеточных элементов. Для стимуляции дифференцировки и роста хондроцитов применяют различные методы воздействия на культуру клеток: механическая и ультразвуковая стимуляция способствуют увеличению синтеза гликозаминогликанов, в то время как электрическая приводит к увеличению синтеза внутриклеточного матрикса (H. Yu et al., 2016).

Для культивирования часто используют соматические стволовые клетки взрослого организма, которые представляют собой недифференцированные клетки, находящиеся в составе дифференцированной ткани. В достаточном большом количестве они содержатся в костном мозге, сетчатке глаза, роговице, пульпе зуба, печени, коже и поджелудочной железе. Чаще всего используют клетки, полученные путем пункции костного мозга.

Однако источником стромальных стволовых клеток могут быть и другие ткани. В настоящее время разработана методика выделения фибробластоподобных клеток

из гетерогенной популяции клеток жировой ткани (P. Zuk et al., 2001).

Если говорить о факторах роста, то наиболее изученным и активным является так называемый трансформирующий фактор роста- β (TGF- β). В наибольшей концентрации он содержится в костном матриксе, где стимулирует пролиферацию клеток соединительной ткани и их созревание. При применении в высоких концентрациях может проявляться побочное действие TGF- β : гипертрофия хондроцитов и оссификация хряща. Кроме того, к недостаткам метода следует отнести его высокую стоимость.

Известно, что тромбоциты содержат факторы роста и вещества, которые являются потенциальными хондропротекторами. Следовательно, обогащенную тромбоцитами плазму можно с успехом использовать для стимуляции регенеративных процессов в суставных хрящах. При этом хорошего терапевтического эффекта можно добиться лишь с помощью плазмы, содержащей не менее 1 млн тромбоцитов в 1 мл. Главным действующим веществом в данном случае являются именно факторы роста, в том числе TGF- β , который в большом количестве содержится в концентрате тромбоцитов. Однако, как свидетельствуют данные литературы, этот метод лечения наиболее эффективен у молодых пациентов с незначительными дегенеративными изменениями суставов.

Межклеточный матрикс представляет собой полимер с трехмерной структурой, который обеспечивает организацию и удержание клеток, создавая условия для их роста. Матрикс чаще всего формируют из коллагена или гиалуроната (коллагеновые волокна покрывают фибронектином).

Неомыляемые соединения масел сои и авокадо (препарат Пиаскледин®)

В многочисленных экспериментах in vitro и in vivo была продемонстрирована способность препарата Пиаскледин снижать уровень маркеров деградации хряща и оказывать стимулирующее действие на хрящевую ткань. Пиаскледин оказывает ингибирующее действие на коллагеназу и простогландины 2 типа, уменьшает синтез фибронектина, что, в свою очередь, способствует естественному восстановлению конструкции хряща. Кроме того, он снижает выработку металлопротеиназы, ингибирует интерлейкины-1 β , -6, -8, а также оказывает стимулирующее действие на синтез коллагена II в хондроцитах. В условиях клиники было продемонстрировано, что на фоне приема Пиаскледина происходит повышение уровня TGF- β (как TGF- β_1 , так и TGF- β_2) в синовиальной жидкости коленных суставов. Данный эффект наиболее выражен на 1-2-м месяце лечения. Таким образом, представлялось вполне вероятным, что использование Пиаскледина отдельно или в комбинации с TGF- β будет способствовать дифференциации стволовых клеток в культуральной среде.

Чтобы проверить данную гипотезу, в недавнем исследовании сравнивали влияние TGF- β , препарата Пиаскледин и их комбинации

на хондрогенную дифференцировку стволовых клеток в фибриновых и фибрин-альгинатных каркасах (B. Hashemibeni et al., 2018).

Установлено, что Пиаскледин более выражено увеличивает выживаемость и пролиферацию дифференцированных клеток в каркасе фибрина по сравнению с TGF- β и комбинацией Пиаскледин + TGF- β . Комбинация Пиаскледина и TGF- β значительно увеличивала пролиферацию стволовых клеток в фибриновом каркасе, чем только TGF- β или только Пиаскледин в фибрин-альгинатном каркасе (рис. 1). Кроме того, при лечении Пиаскледином, в том числе в комбинации с TGF- β , отмечался достоверно более низкий уровень в хрящевой ткани коллагена X, ответственного за побочное действие TGF- β (оссификация хряща и других мягких тканей) по сравнению с монотерапией TGF- β . Авторы исследования также отмечают, что и Пиаскледин, и TGF- β значительно повышали уровень агрекана – протеогликана, участвующего в сохранении гидратированности хрящевой ткани. Протеогликаны, в частности агрекан, являются основными компонентами матрикса суставного хряща, поэтому данные о возможности влияния на их концентрацию в хрящевой ткани немаловажны. По результатам полимеразно-цепной реакции установлены значительные различия в экспрессии коллагена II, X и агрекана между группами (рис. 2-4), и на основании этих данных можно сделать вывод, что Пиаскледин по ряду биостимулирующих эффектов не уступает TGF- β , а по некоторым – превосходит его.

Эти результаты позволяют лучше понять данные клинических исследований с применением Пиаскледина, прежде всего проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ERADIUS, в котором изучали влияние препарата на прогрессирование ОА тазобедренного сустава. Было показано, что в группе пациентов, получавших Пиаскледин, доля пациентов с прогрессированием ОА была меньше (на 20%), чем в группе плацебо (E. Maheu et al., 2014). Профессор О.Б. Яремко в ходе выступления привел данные собственного исследования, которые перекликаются с результатами исследований с применением Пиаскледина. Согласно этим данным прием Пиаскледина сопровождается 5-кратным снижением уровня маркера деградации коллагена, что сопровождается соответствующими клиническими изменениями.

Таким образом, развитие инновационных методов терапии ОА позволяет надеяться на то, что в ближайшие годы эндопротезирование суставов будет не единственным методом радикального лечения этого инвалидизирующего заболевания. В настоящее время задача врачей – диагностировать ОА на более ранних стадиях и своевременно назначать терапию, способствующую активации процесса регенерации хрящевой ткани. Одним из таких терапевтических методов является применение Пиаскледина, обладающего доказанной клинической эффективностью и потенциальными хондропротективными свойствами.

ПИАСКЛЕДИН 300
комплекс неомыляемых соединений авокадо и сои ASU

ЖИЗНЬ БЕЗ БОЛИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ^{1,5,6}

Курс приема – 3-6 месяцев⁸

- Мировой лидер оригинальных ASU
- Обладает болезнью-модифицирующим потенциалом¹
- Доказано замедляет прогрессирование остеоартроза^{2,3}
- Обладает обезболивающим и противовоспалительным действием^{4,5}
- Уменьшает длительность приема и дозу НПВП⁶
- Имеет благоприятный профиль переносимости⁷

Краткая характеристика препарата
Состав лекарственного средства: Масло авокадо неомыляемое соединение, масло сои неомыляемое соединение, форма выпуска: Капсулы. Фармакологическая группа: Другие нестероидные противовоспалительные и противовоспалительные средства. Код АТХ: M01AC06. Показания для применения: В ревматологии – остеоартроз коленных и тазобедренных суставов. Противовоспалительное, обезболивающее, тканевое восстановление и восстановление функций. Активизация и борьба с болезнью или процессом. Не рекомендуется: Способность влиять на скорость реакции при управлении автомобилем или работе с другими механизмами. Не имеет известного влияния на способность управлять автомобилем или работать с другими механизмами. Дозы: Препарат не стоит использовать детям до 18 лет. Способ применения и дозы: Применять взрослым внутрь 1 капсулу 1 раз в сутки. Капсулы не разжевывать. Длительность курса лечения определяет врач. Беременность: Не применять. Побочные эффекты: Со стороны пищеварительной системы: онемение, отрыжка, ощущение дискомфорта, диарея, запор. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, шум в ушах. Со стороны мочевыделительной системы: мочеиспускание, зуд, жжение при мочеиспускании. Со стороны кожных покровов: сыпь, зуд. Противопоказания: Тяжелые заболевания печени, почек, желудка, кишечника, желудка, желудка, желудка. Другие лекарственные средства: Указаны. Не 15 капсул в 1 блистере. Состав: 1 капсула в 1 блистере и в картонной упаковке. Информация о лекарственном средстве: Информация для специалистов здравоохранения для использования в профессиональной деятельности.

064119, г. Киев, ул. Мельникова, 83-Д оф. 404, тел: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27

EXPANSIONSCIENCE LABORATOIRES
Protecting your joints through innovation

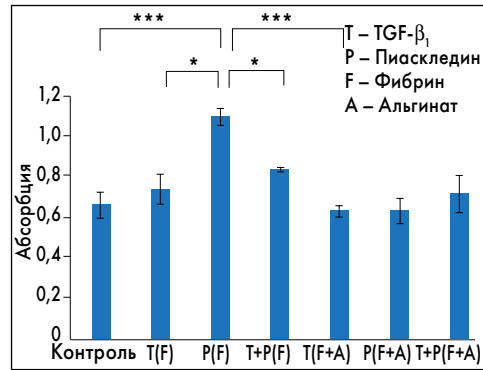


Рис. 1. Оценка метаболической активности Пиаскледина (MTT-тест)

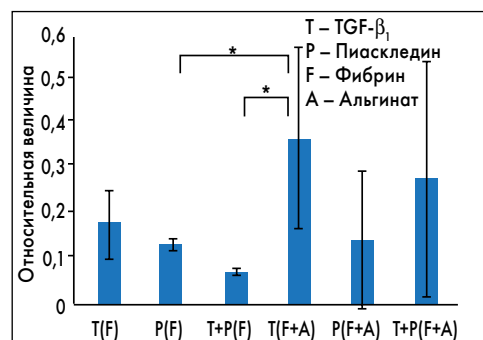


Рис. 3. Экспрессия агрекана при монотерапии Пиаскледином, TGF- β_1 и их комбинацией

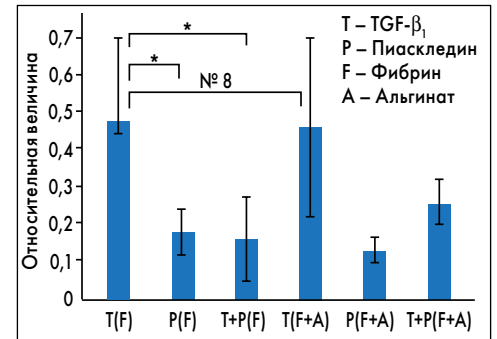


Рис. 2. Экспрессия коллагена II при монотерапии Пиаскледином, TGF- β_1 и их комбинацией

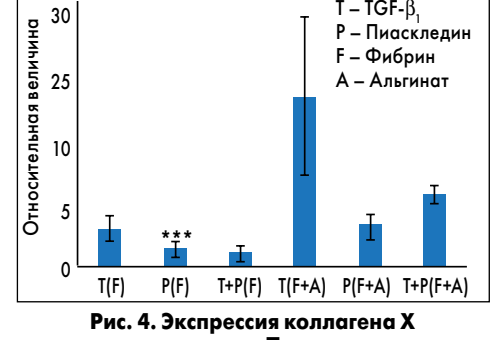


Рис. 4. Экспрессия коллагена X при монотерапии Пиаскледином, TGF- β_1 и их комбинацией

Подготовила Александра Демецкая

М.Б. Джус, к. мед. н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Віддалені наслідки ювенільного ідіопатичного артриту в дорослому віці

Ювенільний ідіопатичний (ревматоїдний) артрит (ЮРА) – це збірне поняття, яке об'єднує низку захворювань, що починаються з дитячого віку та супроводжуються різними клінічними проявами й різними віддаленими наслідками. Відомо, що активність ЮРА утримується у дорослому віці від 30% [1, 2] до 50-60% випадків [3, 4], що пов'язано з розвитком великої кількості віддалених наслідків. Так, 80% пацієнтів з ЮРА в дорослому віці потребують різних форм знеболення, 50% – протезування суглобів, 50% – мають функціональні розлади різного ступеня тяжкості, а 22% – ушкодження очей унаслідок перенесеного увеїту [5]. За даними Р.А. Nigrovic і Р.Н. White [6], різні варіанти ЮРА асоціюються з різною частотою персистенції активного процесу в дорослому віці. Так, у разі серопозитивного поліартикулярного варіанту ЮРА, за даними авторів [7], активний процес продовжується у 93% пацієнтів, поширеного олігоартриту – у 80%, за наявності системного варіанту – у 54%. Однак уніфікованих підходів до оцінки віддалених наслідків у дорослих з ЮРА дотепер не розроблено [5, 7]. Дорослі хворі на ЮРА мають високий ступінь непрацездатності, передусім якщо йдеться про системний і поліартикулярний варіанти.

Кількість пацієнтів із несприятливим прогнозом у дорослому віці втричі перевищує таку серед дитячої популяції хворих. Із несприятливими віддаленими наслідками у хворих на ЮРА асоціюються такі основні чинники:

- системний початок ЮРА;
- поліартикулярний початок ЮРА;
- позитивний ревматоїдний фактор через 5 років від моменту встановлення діагнозу;
- ЮРА з високою активністю;
- ураження в дебюті захворювання кульшових суглобів, шийного відділу хребта і розвиток увеїту.

Основні пошкодження, що розвиваються внаслідок тривало персистуючого ЮРА, поділяють на 2 групи. Пошкодження першої групи пов'язані із суглобовими ураженнями, другої – з позасуглобовими порушеннями,

а саме ураження очей, м'язово-скелетної порушення, шкірні зміни, ендокринні зміни, вторинний амілоїдоз. Протягом останніх 10 років не раз було здійснено спробу розробити систему оцінки наслідків ЮРА. Для оцінки ступеня тяжкості хвороби, інвалідності та якості життя у хворих на ЮРА (дорослих і дітей) використовуються різні опитувальники. Опитувальник оцінки стану здоров'я у дітей (Childhood Health Assessment Questionnaire – CHAQ) є найбільш інформативною анкетною з точки зору оцінки неспроможності при ЮРА, але її результати некоректно співвідносяться з активністю захворювання та функціональною активністю. Опитувальник якості життя SF-36 передбачає оцінку як фізичного, так і психічного стану, що, у свою чергу, пов'язане з активністю захворювання і функціональною здатністю пацієнта,

тобто показниками, які можуть змінюватися в ході клінічного перебігу захворювання.

Уніфікованих опитувальників оцінки віддалених наслідків ЮРА у дорослих пацієнтів немає. Характер наслідків ЮРА залежить не лише від його клінічного варіанта, активності захворювання та ступеня втягнення в патологічний процес тих чи інших органів-мішеней, а й від проведеної терапії, її ефективності, дози й тривалості. Відомо, що найчастіше побічні ефекти розвиваються внаслідок тривалого прийому хворим глюкокортикоїдів (ГК) і на тлі відсутності адекватної відповіді на лікування базисними хворобомодифікуючими синтетичними або імунобіологічними препаратами.

Оцінка суглобових і позасуглобових пошкоджень у пацієнтів з ЮРА

У 2005 року S. Viola та співавт. був представлений опитувальник із кількісної оцінки суглобових і позасуглобових пошкоджень ЮРА за спеціальними індексами JADI (Juvenile Arthritis Damage Index) [8].

Оцінка суглобових пошкоджень (JADI-A, Articular) проводиться в пацієнтів з ЮРА за сумою балів, які підраховуються за наявності значущих функціональних порушень або розвитку анкілозів або в разі наявності протезів у певних суглобах. Окремо оцінюють позасуглобові пошкодження ЮРА (JADI-E, Extra Articular) у дорослому віці з урахуванням уражень:



М.Б. Джус

• очей (катаракта та/або інші ускладнення увеїту з втратою зору, наявність операції на очах, сліпота);

• м'язово-скелетної системи (остеопороз із переломами чи компресія хребців, аваскулярний некроз кісток, значуще порушення вигину хребта внаслідок контрактури кульшового суглоба чи зміни довжини кінцівки, очевидна зміна довжини кінцівки чи порушення росту сегменту кістки);

• шкірних покривів (стрії, підшкірна атрофія внаслідок введення внутрішньосуглобово кортикостероїдів);

• ендокринної системи (порушення росту, відставання в пубертатному розвитку, цукровий діабет – ЦД) та розвитку амілоїдозу.

Оцінку індексу суглобових і позасуглобових пошкоджень у хворих на ЮРА наведено в таблицях 1 і 2.

Після підрахування балів суглобових і позасуглобових пошкоджень можна оцінити вплив ЮРА на організм пацієнта, для того щоби мати інструмент для контролю віддалених пошкоджень ЮРА. Аналіз частоти виявлення віддалених наслідків ЮРА в дорослих пацієнтів (рис. 1, 2), яких спостерігали в Олександрівській клінічній лікарні м. Києва, виявив, що суглобові пошкодження спостерігаються в 62,5% пацієнтів із серопозитивним поліартритом, 57,1% – із серонегативним поліартритом, 42,9% – із системним варіантом, 42,9% – із персистуючим олігоартритом,

Продовження на стор. 70.

Суглоб	Визначення	Бали				
Скрово-щелепні суглоби	Мікрогнатія або асиметрія лица	1				
	Значне порушення відкривання рота (<3 см) з рентгенологічними змінами в суглобі	2				
Шийний відділ хребта	Розгинання <50% від нормального об'єму або підвихи на рентгенограмі	1				
	Анкілоз або хірургічна декомпресія в анамнезі	2				
Плечові суглоби	Зовнішня ротація <50% від нормального об'єму та/або відведення <180°	Правий	Лівий			
		1	1			
Ліктьові суглоби	Згинальна контрактура >30°, анкілоз або протез	1	1			
		2	2			
Промінево-зап'ястні суглоби	Згинання чи розгинання <50% від нормального об'єму, ульнарна або радіальна девіація	1	1			
		2	2			
П'ястково-фалангові суглоби	Згинальна контрактура, ульнарна або радіальна девіація = 1 Підвихи, анкілоз або протез = 2	I	1	2	1	2
		II	1	2	1	2
		III	1	2	1	2
		IV	1	2	1	2
		V	1	2	1	2
Проксимальні міжфалангові суглоби	Згинальна контрактура = 1 Деформація («шия лебедя» або «бутоньєрка») або анкілоз = 2	I	1	2	1	2
		II	1	2	1	2
		III	1	2	1	2
		IV	1	2	1	2
		V	1	2	1	2
Кульшові суглоби	Внутрішня ротація <10°	1		1		
		2		2		
Колінні суглоби	Вальгусна девіація >15° внаслідок артриту або згинальна контрактура <25°	1		1		
		2		2		
Гомілковостопні суглоби	Фіксована вальгусна деформація <20°	1		1		
		2		2		
Плешнофалангові суглоби	Видима деформація внаслідок артриту	1		1		
		2		2		
Артропластика стопи		2		2		
Загальний рахунок (макс. 72)						

Ураження	Відсутні	Наявні	
Очі: катаракта та/або інші ускладнення увеїту з втратою зору (2 – за наявності операції на очах, 3 – сліпота)	Праве око	0	1, 2, 3
	Ліве око	0	1, 2, 3
М'язово-скелетні (не суглобові)			
Значна м'язова атрофія	0	1	
Остеопороз із переломами або компресія хребців	0	1	
Аваскулярний некроз кісток	0	1	
Значиме порушення вигину хребта внаслідок контрактури кульшового суглоба чи зміни довжини кінцівки	0	1	
Значуща зміна довжини кінцівки або порушення росту сегмента кістки	0	1	
Шкірні			
Стрії	0	1	
Підшкірна атрофія внаслідок введення внутрішньосуглобово ГК	0	1	
Ендокринні			
Порушення росту	0	1	
Відставання в пубертатному розвитку	0	1	
ЦД	0	1	
Вторинний амілоїдоз	0	1	
Загальний рахунок (макс. 17)			

М.Б. Джус, к. мед. н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Віддалені наслідки ювенільного ігіопатичного артриту в дорослому віці

Продовження. Початок на стор. 69.

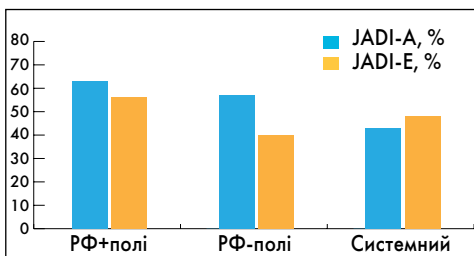


Рис. 1. Частота виявлення віддалених наслідків ЮРА в дорослих хворих із поліартикулярним ураженням JADI-A та JADI-E

Примітки. РФ+полі – серопозитивний поліартикулярний варіант ЮРА; РФ-полі – серонегативний поліартикулярний варіант ЮРА; системний – системний варіант ЮРА.

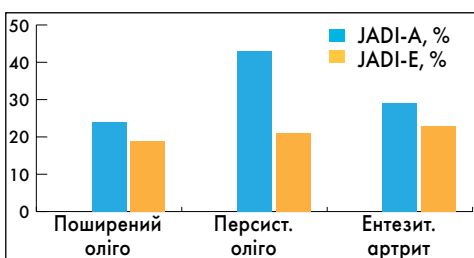


Рис. 2. Частота виявлення віддалених наслідків ЮРА в дорослих хворих з oligoarthritis ураженням JADI-A та JADI-E

Примітки. Поширений oligo – oligoarthritis варіант ЮРА поширений; персист. oligo – oligoarthritis варіант ЮРА персистуючий; ентезит. – ентезит-асоційований варіант ЮРА.

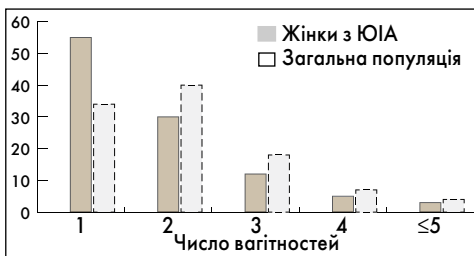


Рис. 3. Кількість вагітностей у пацієнок з імунозапальними артритами

29,6% – з ентезит-асоційованим артритом і 23,8% – із поширеним oligoarthritis. Стосовно позасуглобових пошкоджень, то їх було виявлено в дещо меншому відсотку: в 56,25% пацієнтів із серопозитивним поліартритом, 40% – із серонегативним поліартритом, 47,6% – із системним варіантом, 19% – із персистуючим oligoarthritis, 22,2% – з ентезит-асоційованим артритом і 21,4% хворих із поширеним oligoarthritis.

Репродуктивні ускладнення в дорослих пацієнтах з ЮРА

Репродуктивні ускладнення входять до переліку проблем у дорослих пацієнтів з ЮРА, і пов'язані ці проблеми з прийомом медикаментів і впливом самого захворювання.

Завдяки новим ефективним методам лікування та зниженню частоти віддаленої інвалідизації в багатьох жінок із ревматичними захворюваннями з'явилася можливість планувати вагітність, хоча неабиякий ризик несприятливих наслідків зберігається як для матері, так і для плода, особливо за наявності захворювань із поліорганною патологією. Встановлено, що пацієнтки з ЮРА рідше мають більше однієї вагітності (рис. 3), що завершується родорозршенням, порівняно із загальною популяцією [9]. В одному з досліджень [10] показано, що негативний вплив хвороби на плід виникає в 0,1% пацієнтів із неактивним ЮРА порівняно з 4% пацієнтів з активним ЮРА. Прееклампсія в пацієнок з ЮРА розвивається в 6 разів частіше, ніж у загальній популяції. Також у таких пацієнок частіше спостерігаються передчасні пологи з народженням дитини з ознаками недоношеності. У більшості пацієнок з ЮРА родорозршення відбувається із застосуванням кесаревого розтину та потребує стимуляції. Проте зв'язку ЮРА з неонатальною смертністю, завмерлою вагітністю та низькою оцінкою за шкалою Апгар встановлено не було.

2017 року було опубліковано перелік протиревматичних засобів, що впливають на сексуальне та репродуктивне здоров'я пацієнтів із ревматичними захворюваннями [11]. У таблиці 3 наведено препарати, які використовуються для лікування ЮРА, та їхній вплив на жіночу й чоловічу фертильність.

Наприкінці 2017 року експерти EULAR опублікували свою позицію щодо впливу протиревматичних препаратів та імунобіологічної терапії на фертильність, вагітність і лактацію [12]. Так, до традиційних синтетичних хворобомодифікуючих лікарських засобів, які дозволено використовувати під час вагітності, належать гідроксихлорохін, хлорохін, сульфасалазин, азатіопрін, циклоспорин, такролімус і колхіцин. Прийом цих препаратів треба продовжувати під час вагітності для підтримки ремісії або лікування загострення захворювання (сила рекомендації В). Тоді як метотрексат, мікофенолату мофетил і циклофосфамід, що характеризуються своєю тератогенною дією, мають бути відмінені до настання вагітності. Неселективні інгібітори циклооксигенази (НПЗП) та преднізон рекомендовано розглядати як препарати вибору для лікування вагітних пацієнок, якщо це необхідно для досягнення контролю симптомів і активності захворювання. Призначення будь-яких НПЗП має бути обмеженим I і II триместрами вагітності (сила рекомендації В). 3-поміж біологічних хворобомодифікуючих препаратів інгібітори ФНП-альфа треба розглядати для продовження терапії ревматичних захворювань, у тому числі ЮРА в дорослих, у першій половині вагітності. Експерти дійшли висновку, що етанерцепт і цертолізумаб можуть бути використані під час вагітності завдяки їхньому

незначному трансплацентарному проникненні (сила рекомендації В). Під час лактації низький уміст у грудному молоці встановлено для інфліксимабу, адаліумабу, етанерцепту й цертолізумабу. Продовження використання інгібіторів ФНП-альфа слід вважати допустимим під час грудного вигодовування (сила рекомендації D). Тому оновлення знань і поширення нових ідей, що стосуються медикаментозної терапії ревматичних захворювань під час вагітності й лактації, набувають неабиякого значення для оптимізації рутинної клінічної практики.

Отже, в дорослому віці в 30-60% хворих на ЮРА утримується активність захворювання, тому до оцінки стану пацієнта з ЮРА в анамнезі треба підходити комплексно та з урахуванням різних медичних аспектів. Для оцінки віддалених наслідків ЮРА та їх контролю використовують суглобові й позасуглобові індекси пошкодження (JADI-A та JADI-E), легкі та доступні у використанні для лікарів-практиків. Крім того, останнім треба модифікувати терапію з урахуванням впливу протиревматичних препаратів на жіночу й чоловічу фертильність.

Література

- Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2007; 369: 767-78.
- Symmons D. P., Jones M., Osborne J. et al. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. J. Rheumatol. 1996; 23: 1975-80.
- Packham J. C. et al. Rheumatology (Oxford). 2002; 41: 1428-1435.
- Bertilsen L. et al. The Journal of Rheumatology. 2013; 40: 5; 715-724.
- Minden K., Niewerth M., Listing J. et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2002; 46: 2392-401.
- Nigrovic P. A., White P. H. Care of the Adult With Juvenile Rheumatoid Arthritis // Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research). – Vol. 55. – № 2. – April 15, 2006. P. 208-216. DOI 10.1002/art.21857.
- Zak M., Pedersen F. K. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study. Rheumatology. 2000; 39: 198-204.
- Viola S., Felici E., Magni-Manzoni S. et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2005; 52: 2092-102.
- Chen J. S., Ford J. B., Roberts C. L. et al. Pregnancy outcomes in women with juvenile idiopathic arthritis: a population-based study // Rheumatology (Oxford). 2013; 52(6): 1119-1125. doi: 10.1093/rheumatology/kes428.
- Fishman E. et al. Ann. Rheum. Dis. 2016; 75: 320-321.
- Ostensen M. Sexual and reproductive health in rheumatic disease. doi: 10.1038/nrrheum. 2017. 102 Published online 6 Jul 2017.
- The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation // C. Gotestam Skorpen, M. Hoeltzenbein, A. Tincani et al. – Ann. Rheum. Dis. 2016; 10: 1-16.

Таблиця 3. Вплив протиревматичних препаратів на жіночу й чоловічу фертильність

Препарати	Жіноча фертильність	Чоловіча фертильність
Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)	Спричиняють дозозалежний овуляторний синдром	Дозозалежно впливають на кількість та якість сперми
Сульфасалазин	Не впливає	У 40-86% виявляють порушення якості та кількості сперми
Метотрексат 5-25 мг/тиж	Спонтанні аборти в перші триместри	Олігоспермія/азооспермія
Циклофосфан	Дозо- та вік-залежний гонадотоксичний ефект	Олігоспермія/азооспермія в разі кумулятивної дози 6-10 г
ГК	Порушення гіпоталамо-гонадної осі	Зниження тестостерону, не впливають на сперматогенез
Азатіопрін	Не впливає на фертильність	Не має обмежень для використання
Інгібітори фактору некрозу пухлини альфа (ФНП-альфа)	Не впливають на фертильність	Не мають обмежень для використання

Позиції EULAR щодо застосування протиревматичних препаратів перед вагітністю, під час вагітності та в період лактації

Вступ

Завдяки новим ефективним методам лікування та зниженню частоти віддаленої інвалідизації більшість жінок із ревматичними захворюваннями (РЗ) отримали можливість планувати вагітність, хоча неабиякий ризик несприятливих наслідків зберігається як для матері, так і для плода, особливо при РЗ із поліорганною патологією. Фармакотерапія РЗ під час вагітності може знадобитися для контролю прогресування останніх, оскільки РЗ самі по собі можуть бути загрозою для здоров'я плода та сприятливого родорозршення.

Ризик, пов'язаний із запальним РЗ у матері, яка не отримала лікування протягом 9 міс вагітності, має бути зрівняний із ризиком потенційної шкоди, спричиненої впливом лікарського засобу на плід.

Корекція терапії в пацієнок, що планують вагітність, спрямована на використання препаратів, які, з одного боку, забезпечували б контроль захворювання в матері, а з іншого – були б безпечними для плода. Однак цим вимогам відповідає лише обмежена кількість протиревматичних засобів та імунодепресантів.

При швидко зростаючій кількості препаратів, доступних для лікування РЗ, відомостей про їхню безпеку у вагітних мало. У 2006 році був опублікований, а в 2008-му – оновлений консенсусний документ про використання протиревматичних препаратів під час вагітності та лактації з урахуванням даних про нові імунодепресанти.

Європейська протиревматична ліга (European League Against Rheumatism – EULAR) визнала своєчасним аналіз нових

доступних даних із літературних джерел і декількох баз даних, для того щоб досягти експертного консенсусу щодо безпеки їх застосування до планованої вагітності, а також під час вагітності та лактації. Результатом цього аналізу став новий консенсус EULAR, опублікований у лютому 2016 року.

Дискусія

Дані літературних джерел і реєстрів показують, що значна частина лікарських засобів може бути призначена вагітним і годуючим жінкам із РЗ без відчутної шкоди для плода. Систематичні огляди останнього десятиліття надають докази безпеки застосування під час вагітності й лактації для глюкокортикостероїдів, сульфасалазину, протималарійних препаратів, азатіоприну,

колхіцину, циклоспорину, такролімусу та імуноглобуліну для внутрішньовенного введення (табл. 4).

Наводимо найважливіші зміни в консенсусних рекомендаціях:

1. Систематичні кількісні огляди і реєстри підтримують можливість використання антитіл або антагоністів рецепторів до ФНП-альфа в першій половині вагітності. Одне дослідження, опубліковане після завершення аналізу методом дельфійського експертного оцінювання, показало невелике збільшення кількості вроджених дефектів у I триместрі на тлі лікування за допомогою анти-ФНП-альфа без формування будь-яких вад розвитку. З огляду на відсутність контрольованих досліджень, клінічна значущість цього висновку ще не ясна.

2. Існують відмінності в трансплацентарному перенесенні хворобомодифікуючих біологічних препаратів, що пов'язані зі структурою їхньої молекули і періодом напіввиведення, які мають враховуватися при виборі оптимального препарату для жінок фертильного віку. Наприклад, інфліксимаб і адалімумаб мають бути відмінні на 20-му, а етанерцепт – на 30-32-му тиж вагітності. Безпека використання цертолізумабу протягом усієї вагітності потребує детального підтвердження за допомогою систематичних кількісних оглядів і метааналізів.

3. Для багатьох хворобомодифікуючих біологічних препаратів (цертолізумабу, голімумабу, абатацепту, тоцилізумабу, ритуксимабу, белімумабу й анакінри) не вистачає свідчень, які б довели безпеку для плода/новонароджених. Проте дані вже наявних кількісних систематичних оглядів і реєстрів не вказують на наявність будь-якої шкоди від використання цих препаратів до зачаття або в I триместрі вагітності.

4. Систематичні кількісні огляди й реєстри показали, що циклофосфамід, метотрексат і мікофенолату мофетил характеризуються вираженим тератогенним ефектом і мусять бути скасовані перед запланованою вагітністю. Щодо інших імуносупресантів, то причиною припинення їх застосування перед вагітністю або на її ранніх термінах є відсутність достатніх доказів безпеки цих засобів для плода.

Оскільки в 30-50% випадків вагітність не є запланованою, основне питання полягає в тому, як протікатиме вагітність у жінок, які отримують терапію потенційно тератогенними препаратами.

Дехто з пацієнок вирішують негайно перервати вагітність, тоді як інші розглядають можливість її збереження. Підтвердження факту вагітності гінекологом і визначення точного терміну вагітності абсолютно необхідно для індивідуальної оцінки ризику.

Детальне ультразвукове дослідження (УЗД) плода має бути проведено всім пацієнткам, в яких передбачається незапланована вагітність на тлі прийому потенційно тератогенного препарату.

Макроскопічні аномалії можуть бути оцінені досвідченими фахівцями в галузі репродуктивної медицини в кінці I триместру, а УЗД слід повторювати на більш пізніх стадіях II триместру вагітності.

Інші пренатальні тести, такі як амніоцентез або біопсія ворсин хоріона, зазвичай не показані для підтвердження тератогенного впливу лікарських засобів, але можуть бути рекомендовані для пацієнок із високим ризиком хромосомних аберацій або будь-яких аномалій розвитку, підтверджених УЗД.

Експерти робочої групи досягли високого ступеня узгодженості позицій (90-100%) щодо сумісності протиревматичних препаратів із вагітністю. Набагато менше узгодженості досягнуто з приводу використання кожного з препаратів у клінічній практиці. У позиціях акцент робиться на вроджених вадах розвитку, тоді як у рекомендаціях із клінічного застосування викладено інші критерії, у тому числі особистий досвід лікаря з використання певного медикаментозного препарату, фармакологічні властивості лікарських засобів, національні вподобання, доступність медикаментів у деяких країнах і юридичні проблеми, що виникають під час застосування деяких лікарських засобів (страхове відшкодування, відшкодування витрат).

Позиції щодо грудного вигодовування обмежені оцінкою сумісності препаратів із лактацією, але в них відсутні докладні рекомендації стосовно короткострокового припинення грудного вигодовування або відмови від вигодовування в дні прийому медикаментів, здатних чинити несприятливий вплив на дитину. Як наслідок, спостерігалася доволі велика гетерогенність думок експертів щодо грудного вигодовування в реальній клінічній практиці. Це відбивається в тенденції до перешкоджання пролонгації грудного вигодовування, хоча

гнучкий графік годувань міг би дати можливість більшості жінок годувати груддю. Матері, що годують немовлят, можуть додержуватися альтернативної точки зору і радше годувати груддю, ніж приймати лікарські засоби для активного лікування свого захворювання.

Проаналізувавши результати досліджень цих проблем, можна погодитися з тим, що саме фармакологічні властивості лікарських засобів могли б слугувати базою для прийняття рішення про дозвіл грудного вигодовування навіть у разі недостатньої доказової бази.

Неіонізовані та ліпофільні агенти з низькою молекулярною масою наймовірніше виділяються з грудним молоком. Навпаки, препарати з високим ступенем зв'язування з білками й високою молекулярною масою навряд чи можуть проникати в грудне молоко, і, таким чином, для них характерний низький ризик побічних ефектів, пов'язаних із грудним вигодовуванням. Останнє особливо важливо для немовлят з екстремально низькою і дуже низькою вагою при народженні, які могли б отримати максимальну користь від грудного вигодовування, проте не існує жодних досліджень по цій підгрупі пацієнтів з оцінкою ризиків, які можуть виникати при контакті з лікарськими засобами в грудному молоці.

Дослідження, спрямовані на оцінку довгострокового впливу лікарських засобів, що вводяться під час вагітності та/або грудного вигодовування, на здоров'я і розвиток дітей, нечисленні й часто низькоякісні.

Дані, доступні для азатіоприну, циклоспорину та дексаметазону, не вказують на імуносупресію в дітей або не викликають особливого занепокоєння щодо їхнього фізичного або неврологічного розвитку. Навпаки, біологічні препарати зі значним трансплацентарним перенесенням, що створюють високі концентрації в сироватці крові дитини у разі призначення після 30-го тиж вагітності, здатні збільшити ризик післяпологової інфекції. Діти, що піддавалися впливу біологічних препаратів тільки до 22-го тиж вагітності, можуть отримувати щеплення відповідно до стандартних протоколів і календаря вакцинації, в тому числі живими вакцинами.

Діти, що піддавалися впливу біологічних препаратів наприкінці II і в III триместрах вагітності, можуть бути включені в програми вакцинації, але вони не мусять отримувати живі вакцини в перші 6 міс життя. Вимірювання концентрації біологічного препарату в крові може стати підґрунтям для вирішення, чи використовувати живу вакцину, чи ні.

Таблиця 4. Рекомендації EULAR щодо використання протиревматичних лікарських засобів під час вагітності та лактації

Загальні принципи		Ступінь рекомендацій
A	Планування сім'ї потрібно здійснювати у кожного пацієнта репродуктивного віку, а корекція терапії розглядається до запланованої вагітності	
B	Лікування пацієнтів із РЗ до / під час вагітності та лактації має бути спрямоване на запобігання або пригнічення активності основного захворювання в матері без нанесення шкоди плоду/дитині	
C	Ризик медикаментозної терапії для дитини має бути оцінений з урахуванням того, наскільки велику загрозу представляє захворювання матері для неї самої, плода або дитини	
D	Рішення про медикаментозну терапію під час вагітності та лактації має бути погоджено між терапевтом/ревматологом, акушером/гінекологом і пацієнткою із залученням інших фахівців, якщо буде потреба	
Питання, які слід урахувати, використовуючи протиревматичні препарати під час вагітності		Ступінь рекомендацій
1	До традиційних синтетичних хворобомодифікуючих лікарських засобів (ХМЛЗ), які дозволяється використовувати під час вагітності, належать гідроксихлорохін, хлорохін, сульфасалазин, азатіопрін, циклоспорин, такролімус і колхіцин. Їх застосування слід продовжувати під час вагітності для підтримки ремісії або лікування загострення захворювання	B
2	Метотрексат, мікофенолату мофетил і циклофосфамід мають тератогенну активність і мають бути скасовані до настання вагітності	B
3	Неселективні інгібітори циклооксигенази (нестероїдні протизапальні препарати – НПЗП), а також преднізон мають розглядатися як препарати вибору під час вагітності, якщо це потрібно для досягнення контролю над симптомами й активністю РЗ. Призначення будь-яких НПЗП має бути обмежено I і II триместрами вагітності	B
4	За умови тяжкого, рефрактерного до лікування РЗ у жінки під час вагітності можна використовувати курси пульс-терапії метилпреднізолоном, внутрішньовенний імуноглобулін або навіть циклофосфамід у I або III триместрі вагітності	D
5	Щодо деяких традиційних синтетичних ХМЛЗ і НПЗП сьогоденні немає достатніх доказів щодо використання під час вагітності. Це стосується лефлуноміду, акрихіну, тофацинібу та селективних інгібіторів ЦОГ-2. Тому їх призначення слід уникати, доки не з'являться додаткові докази їх безпеки	B-D
6	З-поміж біологічних хворобомодифікуючих препаратів для продовження терапії РЗ у першій половині вагітності слід розглянути інгібітори ФНП-альфа. Етанерцепт і цертолізумаб можуть бути використані під час вагітності завдяки їх незначному трансплацентарному проникненню	B
7	Біологічні протиревматичні препарати, такі як ритуксимаб, анакінра, тоцилізумаб, абатацепт, белімумаб і уstekінумаб, мають обмежену доказову базу щодо безпечного використання під час вагітності й мають бути замінені до запланованої вагітності іншими лікарськими засобами. Ці препарати мають призначатися вагітним жінкам тільки тоді, коли будь-який інший сумісний із вагітністю препарат не може ефективно контролювати РЗ у матері	D
Питання, які потрібно врахувати, використовуючи протиревматичні препарати під час лактації		Ступінь рекомендацій
1	Прийом традиційних синтетичних ХМЛЗ і НПЗП, сумісних із грудним вигодовуванням, можна не скасовувати під час лактації, якщо в дитини немає особливих протипоказань. Ця рекомендація стосується гідроксихлорохіну, хлорохіну, сульфасалазину, азатіоприну, циклоспорину, такролімусу, колхіцину, преднізону, імуноглобуліну, неселективних інгібіторів ЦОГ і целекоксибу	D
2	Слід уникати використання у годуючих груддю жінок традиційних синтетичних ХМЛЗ і НПЗП, стосовно яких відсутні (або дуже обмежені) дані щодо їхньої сумісності з лактацією або виділення з молоком матері. Це стосується метотрексату, мофетилу мікофенолату, циклофосфаміду, лефлуноміду, тофацинібу та інгібіторів ЦОГ-2 (крім целекоксибу)	D
3	Низький уміст у грудному молоці було встановлено для інфліксимабу, адалімумабу, етанерцепту і цертолізумабу. Продовження використання інгібіторів ФНП-альфа необхідно вважати сумісним із грудним вигодовуванням	D
4	Слід уникати використання під час лактації таких біологічних препаратів, у яких відсутні дані про виділення з молоком матері, якщо можлива інша терапія цього РЗ. Ця рекомендація стосується ритуксимабу, анакінри, белімумабу, уstekінумабу, тоцилізумабу й абатацепту. Враховуючи фармакологічні властивості цих біологічних препаратів, не треба припиняти лактацію, якщо відсутні інші варіанти лікування РЗ, окрім тих, які ґрунтуються саме на вищезазначених лікарських засобах	D

Сильними сторонами цього аналізу, що став базою для консенсусу EULAR, є: включення великих баз даних, кількісні систематичні огляди й реєстри, включення дотепер неопублікованих даних та їх оцінка різними фахівцями. Обмеженнями є велика варіабельність якості клінічних звітів у літературних джерелах і в реєстрах.

У лікарських засобів, що призначаються під час вагітності з різними цілями і за різними показаннями, є безліч побічних ефектів. Нозологічна форма, активність захворювання під час вагітності, інтенсивність системного запалення й залучення різних органів і систем, а також коморбідні стани і супутня лікарська терапія можуть сприяти високій гетерогенності отриманих даних.

У разі використання комбінації імуносупресантів і цитотоксичних препаратів побічні ефекти лікарської терапії вагітності неможливо оцінити окремо для кожного з цих класів медикаментів.

Одночасне використання метотрексату з недавно схваленими біологічними хворобомодифікуючими препаратами протягом I триместру незапланованої вагітності призводило до збільшення частоти самовільного переривання вагітності та вроджених вад розвитку.

У дослідженнях без ретельно підібраних груп контролю, що не піддавалися впливу, важко відокремити побічні ефекти лікарських засобів від інших чинників, зазначених вище.

У більшості досліджень контрольні групи були відсутні, а про частоту вроджених вад розвитку майже завжди судять після народження дитини, без урахування даних про викидні або переривання вагітності. Таким чином, дані про частоту вроджених вад розвитку найкраще брати з досліджень, які включають здорових вагітних жінок, а також із групи порівняння жінок з одним і тим самим захворюванням, які не приймали розглянутий препарат.

У цілому лікування РЗ у жінок під час вагітності та лактації є серйозною проблемою, оскільки необхідно враховувати вплив лікарських засобів на організм матері та дитини.

Рішення з приводу терапії РЗ під час вагітності та годування груддю часто пов'язане з медичними та юридичними проблемами. Загальна обережна ставлення до застосування будь-яких лікарських засобів під час вагітності та лактації призводить до відмови від необхідної терапії, найчастіше при істотному ризикі для матері й плода. Тому оновлення знань і поширення нових ідей, що стосуються лікарської терапії РЗ під час вагітності й лактації, мають велике значення для оптимізації рутинної клінічної практики.

Консенсус EULAR, який базується на результатах систематичних кількісних оглядів і доступних реєстрів, є першим кроком у цьому напрямі, подальше поширення нових відомостей серед медичної спільноти має здійснюватися завдяки конгресам, конференціям, семінарам і навчальним курсам.

Поширення інформації має відбуватися за допомогою національних товариств фахівців із ревматології, внутрішньої медицини, гінекології та акушерства, сімейної медицини, педіатрії та фармакології, а також національних інформаційних служб із тератології. Розміщення нових відомостей на доступних веб-сайтах зможе залучити більшу аудиторію фахівців різного профілю, яким доводиться мати справу з лікуванням вагітних із РЗ. В ідеалі про нові ідеї слід повідомляти пацієнткам також через національні асоціації хворих.

Оскільки є значний пробіл у доступних друківаних матеріалах і освітніх ресурсах, які могли б задовольнити потребу пацієнок в ознайомленні з новими підходами до лікування РЗ, розробка адаптованих інформаційних матеріалів, заснованих на фактичних даних доказової медицини про використання лікарських засобів в період вагітності й лактації, допоможе жінкам приймати обґрунтовані та виважені рішення.

Підготував **Олександр Збрицький**

С.А. Триполка, к. мед. н., кафедра терапії, ревматології та клінічної фармакології,
Харківська медична академія післядипломного освіти

Недифференцірованне захворювання соединительной ткани

Діагностична неопределенність – нередке для ревматології явище. В інших областях медицини також зустрічаються пацієнти з клінічними необ'ясними симптомами. Некоторим із цих пацієнтів в кінцевому підсумку може бути поставлений точний діагноз, у інших же захворювання не можуть ідентифікувати на протязі багатьох років.

Ярким прикладом є історія Сюзанни Кахалан, журналістки газети «Нью-Йорк пост». Її хвороба з самого початку виглядала дивно: вважалося, що у дівчини розвивається психічне захворювання. Однак результати нейропсихологічного дослідження допомогли встановити наявність нової форми аутоімунного енцефаліта – анти-NMDA-хвороби (антитіла IgG до N-метил-D-аспаратного рецептору). Другий приклад – пірофосфатна артропатія, яку довгі роки – до відкриття Маккарті пірофосфатних кристаллів – називали псевдоподагрою. Розглянемо з цих позицій наступні питання:

- Наскільки обґрунтований діагноз «недифференцірованне захворювання соединительной ткани (НЗСТ)»?
- Свідчить він про некомпетентність лікаря або є результатом вимушеної недостатності визначення симптомів?
- Як довго ми можемо вести пацієнта з таким діагнозом? Яка повинна бути лікувальна тактика?

Оскільки 25% хворих з симптомами ЗСТ остаточний діагноз не може бути встановлений при первинному обстеженні. Крім того, у більшості з цих пацієнтів діагноз не встановлюється впродовж 5-10 років спостереження [1]. Які правильні діагнози для цих пацієнтів? Чому це має значення?

Встановлення остаточного діагнозу передбачає визначення або впевненість в патогенезі, прогнозі, терапевтичних наслідках і результатах лікування. В разі відсутності такої впевненості попередня інтерпретація симптомів в інтересі пацієнта може обмежувати клінічне мислення лікаря і призводити до помилкової лікувальної тактики, нанесення шкоди, а іноді і до небажаних юридических наслідків. В умовах діагностичної неопределенності ми виносимо цим пацієнтам діагноз «недифференцірованне системне ревматичне захворювання» або НЗСТ. Експерти Американського коледжу ревматологів (ACR) і Європейської противревматическої ліги (EULAR) радять: якщо ви точно не впевнені в діагнозі конкретного пацієнта, ви не повинні ставити остаточний діагноз без достаточних для цього підстав [16].

В умовах роботи багатопрофільної лікарні лікар-ревматолог майже завжди бере участь в консилиумах по розбору важких діагностично неопределених пацієнтів. При цьому перед ним часто виникає наступне питання: «Кому можна ставити діагноз НЗСТ – всім діагностично неясним пацієнтам або важким пацієнтам з незрозумілими симптомами, температурою, підвищеною

швидкістю осідання еритроцитів (СОЭ) або підвищеним рівнем С-реактивного білка (СРБ)?».

Експерти ACR і EULAR розробили діагностичні критерії, призначені допомогти лікарям в класифікації і діагностиці пацієнтів з ревматичними захворюваннями. Розлади, звичайно вважаються недифференціальними системними ревматичними захворюваннями і/або синдромами перекриття, представлені в таблиці.

Діагностичні критерії ACR/EULAR для НЗСТ:

- Феномен Рейно (ФР).
- Ранній запальний поліартрит, який не відповідає критеріям ACR для діагностики РА.
- Неспецифічна сыпь, нагадує ураження шкіри, виявлені при визначенні ревматичних захворювань.
- Інтерстиціальне захворювання легких (ІБЛ) і/або неспецифічна інтерстиціальна пневмонія.
- Неспецифічні клінічні або серологічні аномалії, не відповідають встановленим класифікаційним або діагностичним критеріям для конкретного ревматического захворювання.

Феномен Рейно є раннім симптомом системного ЗСТ у 10% хворих. Найпростіший метод діагностики даного феномена – проведення капіляроскопії нігтів з допомогою офтальмоскопа з іммерсійним маслом. У пацієнтів з ФР необхідно ретельно збирати анамнез, а також проводити цілеспрямований огляд таких хворих на виявлення інших можливих ознак НЗСТ. Крім того, рекомендується проводити дослідження крові на антинуклеарні антитіла (АНА) і криоглобуліни [2]. М. Meli і соавт. [3] вказують на частоту розвитку і переходу ФР в системну патологію соединительной ткани і РА. Так, при обстеженні 1024 пацієнтів з ФР у треті

з них була виявлена патологічна картина в формі наявності гігантських капілярів, нерегулярної архітектури капілярів без яких-небудь серологічних або клінічних ознак ЗСТ, однак через 6,5 років спостереження у 109 пацієнтів розвилось ЗСТ. Таким чином, ФР є одним з важливих прогностических маркерів розвитку даного захворювання і його наявність у конкретного пацієнта вимагає ретельного динамічного спостереження для відслідковування розвитку інших симптомів.

Поліартрит, або дифузний мігруючий артрит, – наступний клінічний сценарій розвитку НЗСТ згідно з критеріями ACR/EULAR. Для нього характерні наявність ранньої скованості, прискорення СОЭ, позитивні АНА або ревматоїдний фактор і достатньо хороша відповідь на протизапальну терапію. В цьому випадку важливо якомога раніше виділити з цієї групи пацієнтів з раннім РА, яким могла б бути призначена терапія базисними протизапальними препаратами. Доказано, що незворотні зміни можуть проіснувати впродовж перших 6 міс розвитку РА і що існує вузьке вікно можливостей, що дозволяє оптимально застосувати ефективну базисну терапію. В проспективному дослідженні [4] тривалістю менше 2 років з участю 346 пацієнтів з артритом, які не відповідали класифікаційним критеріям для будь-якого конкретного типу артриту, було показано, що серологічне тестування на антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (анти-CCP) є цінним при прогнозуванні прогресування РА.

Кожні ураження НЗСТ не визначені. Інтересним фактом є поєднання кожних проявів при НЗСТ і виявлення антитиреоїдних антитіл. Явища дерматиту більш поширені у пацієнтів з антитиреоїдними антитілами, ніж у пацієнтів без таких аутоантитіл. В дослідженні [5]



С.А. Триполка

з участю 526 пацієнтів з НЗСТ і антитиреоїдними антитілами у 47 хворих спостерігалась дерматит, який проявлявся еритематозними плямами або папулами. Кожні ураження частіше зустрічались на нижніх кінцівках, але зустрічались і на верхніх кінцівках і спині. При біопсії шкіри у 15 із 47 пацієнтів були виявлені лимфоцитарний дерматит, поверхністі периваскулярні інфільтрати мононуклеарних запальних клітин, плямистий дермальний муцин і лимфоцитарна васкулопатія.

Неспецифічна інтерстиціальна пневмонія – ІБЛ, також відома як ідіопатична інтерстиціальна пневмонія – може виникати в початку або після розвитку інших системних симптомів. Гістологічна картина ІБЛ частіше зустрічається в зразках біопсії легких у пацієнтів з різними ревматичними і системними захворюваннями, включаючи СКВ, синдром Шегрена, системний склероз і ДМ [6]. Однак у пацієнтів з позитивними серологічними реакціями, свідчуючими на користь системної патології (антисинтетаза, антитіла до Scl-70, SSA або CCP) був відзначений більш сприятливий прогноз і відповідь на терапію нестероїдними протизапальними препаратами, ніж для інтерстиціальної пневмонії, не пов'язаної з ревматичним захворюванням [7]. В зв'язі з цим Європейське респіраторне товариство / Американське торакальне товариство запропонували для таких випадків термін «інтерстиціальна пневмонія з аутоімунними особливостями» [8].

К нинішньому часу накоплено достатньо обширних даних в стоснощі подальшого розвитку і трансформації НЗСТ, в які захворювання і через який проміжок часу. В дослідженні, яке проводилось в Північній Америці, з участю 143 пацієнтів, спостережених на протязі 10 років, визначене ревматичне захворювання виникло в 29% випадків (СКВ – у 13% пацієнтів, системний склероз – у 15%, РА – у 3%, змішане ЗСТ – у 3%); повна ремісія розвилась у 6% учасників [9]. В дослідженні венгерських учених [10] у 665 пацієнтів впродовж 5 років еволюція до чітко визначеного аутоімунного синдрому відзначена у 35% обстежених (28 випадків СКВ, 26 – синдрому Шегрена, 19 – ДМ/ПМ, 87 – РА і 22 – системного васкуліта). 65% випадків залишились в категорії НЗСТ, повна ремісія

Таблиця. Недифференціальні ревматическі захворювання і синдроми перекриття	
Змішане ЗСТ	
СКВ-ССД-ДМ-ПМ-РА	
Недифференціальне системне ревматическе захворювання	(Раніше) недифференціальне соединительнотканне колагенове судинне або аутоімунне захворювання
Некласическа СКВ	Lupus-подібна, волчанка або близька, погранична, прихована, зароджується, неповна, можлива або ймовірна волчанка
Синдром перекриття	
РА-СКВ, ССД-ДМ, ССД-СКВ, ССД-РА	Rhupus-синдром (наявність одночасно ознак РА і СКВ)
Другі	
Недифференціальний поліартрит	
Недифференціальний спонділоартрит	
Примітки. СКВ – системна червона волчанка; ССД – системна склеродермія; ДМ – дерматомиозит; ПМ – поліміозит; РА – ревматоїдний артрит.	

развилась у 12% больных. В другом многоцентровом исследовании оценивалась когорта из 213 пациентов с симптомами НЗСТ на протяжении 1 года, которые затем наблюдались еще в течение 5 лет. Прогрессирование в РА или СКВ составляло 20 и 13% соответственно [11]. Авторы еще одной публикации [12] сообщают о результатах, полученных в исследовании 98 пациентов с НЗСТ, наблюдавшихся в течение 11 лет. Ученые установили, что у 62% больных оставалась НЗСТ, 24% участников вступили в ремиссию, а у 14% – развились определенные ревматические заболевания. Цитопения, наличие титра АНА >1:640, антител к центромеру и аномальная капилляроскопия ногтей были предикторами развития конкретного заболевания.

Таким образом, общий портрет пациента с НЗСТ выглядит следующим образом. Чаще всего это – женщины в возрасте 18–60 лет, с наличием субфебрилитета, кожными изменениями, поражением суставов и мышц в виде артралгий, артрита, миалгий, миозита, ФР, изменениями со стороны легких, анемией (панцитопенией), лимфаденопатией, повышенными СОЭ и СРБ и наличием иммунологических феноменов, которые могут включать АНА, антитела к dsDNA, Sm, RNP, центромеру, Ro/SSA, La/SSB, Jo-1, Scl-70 и PM1; ревматоидный фактор; анти-ССР.

Эксперты сходятся во мнении, что следует избегать диагностических ярлыков, если они не подтверждаются установленными критериями [14]. Клиницисты должны проявлять терпение

и выдержку при неопределенности, а также помогать пациентам психологически принимать эту ситуацию. В таких случаях следует занимать выжидательную позицию, осуществляя ведение пациентов в соответствии с основными клиническими синдромами (например, артрит, интерстициальная пневмония, ФР). Вместе с тем следует осуществлять мониторинг клинических симптомов и периодически пересматривать свое видение проблемы. Конкретный диагноз может быть поставлен только когда пациент будет соответствовать классификационным критериям. На рисунке представлен алгоритм курации таких диагностически неопределенных пациентов с НЗСТ [14].

Каковы же подходы к терапии у пациентов с НЗСТ и значит ли диагностическая неопределенность, что мы можем откладывать начало терапии?

Безусловно, нет. Пациентам следует назначать терапию в соответствии с преобладающими клиническими симптомами. Базовой терапией НЗСТ являются глюкокортикоиды, доза которых зависит от выраженности клинической симптоматики и активности заболевания. В случае наличия кожных и суставных изменений необходимо рассмотреть вопрос о назначении метотрексата в стандартных дозах 15–25 мг в неделю. При наличии ИБЛ принимается решение о назначении циклофосфана или азатиоприна. ФР также требует медикаментозной коррекции согласно действующим стандартам лечения данной патологии. Интересны также данные,

полученные при изучении роли витамина D в комплексной терапии НЗСТ за счет его влияния на регуляцию соотношения Treg/T [15].

В заключение хотелось бы отметить, что в ситуации с курацией пациентов с НЗСТ неопределенность может быть неприятной, но неоправданной. Действия – действительно опасными. Не следует опасаться термина «недифференцированное заболевание». Этот термин свидетельствует не о врачебной некомпетентности, а об осторожности специалиста, принявшего выжидательную тактику, его информированности о возможном развитии клинических сценариев разными путями. Такой подход способствует исключению врачебных ошибок и выбору оптимального лечения для конкретной ситуации. Такую тактику врача-клинициста лучше всего передают слова Вольтера: «Неопределенность – неудобная позиция. Но определенность – абсурдная».

Литература

1. Cervera R., Khamashta M.A., Hughes G.R. Overlap syndromes. *Ann. Rheum. Dis.* 1990 Nov; 49 (11): 947–948.
2. Kallenberg C.G. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1990; 16 (1): 11.
3. Meli M., Gitzelmann G., Koppensteiner R., Amann-Vesti B.R. Predictive value of nailfold capillaroscopy in patients with Raynaud's phenomenon. *Clin. Rheumatol.* 2006; 25 (2): 153.
4. van Gaalen F.A., Linn-Rasker S.P., van Venrooij W.J., et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis. Rheum.* 2004; 50 (3): 709.
5. Cheng W., Gilliam A.C., Castrovinci A., et al. Anti-thyroid autoantibody-associated interface dermatitis in individuals with undifferentiated connective tissue disease – an unrecognized subset of autoimmune disease? *J. Rheumatol.* 2007; 34 (1): 81.
6. de Laetis A., Veeraraghavan S., Renzoni E. Review series: Aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron. Respir. Dis.* 2011; 8 (1): 53–82.
7. Fischer A., West S.G., Swigris J.J., et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest*, 2010; 138 (2): 251.
8. Fischer A., Antoniou K.M., Brown K.K., et al. «ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD».
9. An official European Respiratory Society / American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur. Respir. J.* 2015 Oct; 46 (4): 976–87. Epub 2015 Jul 9.
10. Williams H.J., Alarcon G.S., Joks R., et al. Early undifferentiated connective tissue disease (CTD). VI. An inception cohort after 10 years: disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated CTD. *J. Rheumatol.* 1999; 26 (4): 816.
11. Bodolay E., Csiki Z., Szekancz Z., et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003; 21 (3): 313.
12. Alarcon G.S., Willkens R.F., Ward J.R., et al. Early undifferentiated connective tissue disease. IV. Musculoskeletal manifestations in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of patients with well-established connective tissue diseases: followup analyses in patients with unexplained polyarthritis and patients with rheumatoid arthritis at baseline. *Arthritis. Rheum.* 1996; 39 (3): 403.
13. Garcia-Gonzalez M., Rodriguez-Lozano B., Bustabad S., et al. Undifferentiated connective tissue disease: predictors of evolution into definite disease. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017; 35 (5): 739. Epub 2017 Aug 2.
14. Panush R.S., Greer J.M., Morshedean K.K. What is lupus? What is not lupus? *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1993; 19 (1): 223.
15. Zold E., Szodoray P., Nakken B., et al. Alfacalcidol treatment restores derailed immune-regulation in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Autoimmun. Rev.* 2011 Jan; 10 (3): 155–62. Epub 2010 Sep 22.
16. Kelly A., Panush R.S. Diagnostic uncertainty and epistemologic humility. *Clin. Rheumatol.* 2017; 36 (6): 1211. Epub 2017 Apr 22.

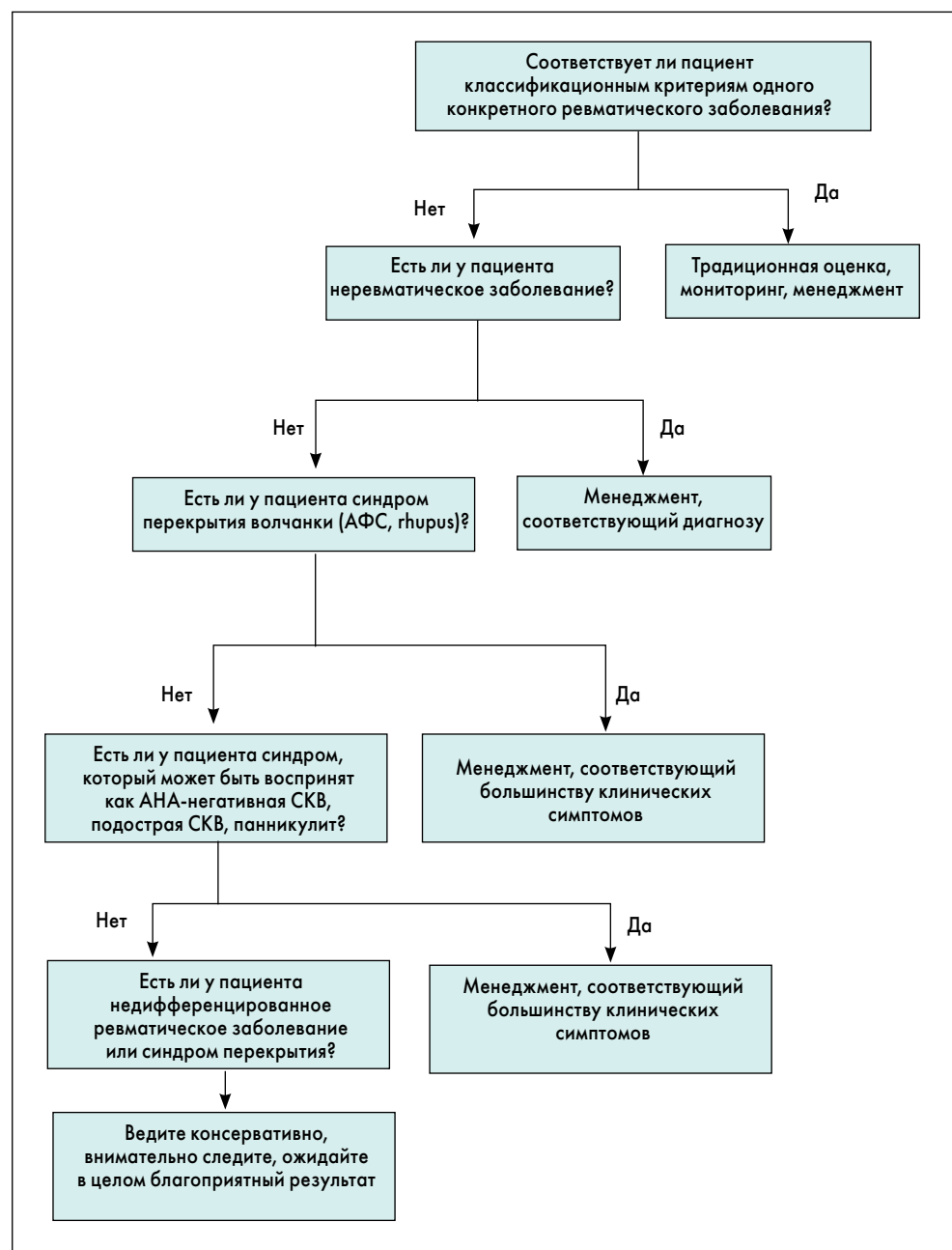


Рис. Алгоритм курации диагностически неопределенных пациентов с НЗСТ [14]

Примечание. АФС – антифосфолипидный синдром.

Міністерство охорони здоров'я України
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика
Інститут сімейної медицини НМАПО імені П.Л. Шупика
МГО Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства»



Запрошуємо Вас взяти участь у роботі науково-практичної конференції з міжнародною участю
«СІМЕЙНА МЕДИЦИНА – МАЙБУТНЄ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

17 травня 2018 року

м. Київ, вул. Хрещатик, 2, Національний центр ділового та культурного співробітництва «Український дім»

18 травня 2018 року

вул. Дорогожицька, 9, НМАПО імені П.Л. Шупика (ауд. 204, 407)

Конференція внесена до основного Реєстру з'їздів, конгресів, симпозиумів, науково-практичних конференцій, які проводяться у 2018 році.

Наукова тематика конференції: сучасний розвиток сімейної медицини в Україні; новітні напрямки та технології в практиці сімейного лікаря; актуальні питання первинної медичної допомоги в загальній системі охорони здоров'я щодо формування та збереження здоров'я населення; новітні підходи до освіти сімейних лікарів.

В якості доповідачів конференції запрошуюються провідні вчені з країн Європи, Молдови, Киргизії, Казахстану.

Під час проведення конференції відбудуться презентації та обговорення стендових доповідей; виставки, майстер-класи, круглі столи; презентація доповідей молодих вчених. Учасники заходу отримають сертифікат, зразки та інформаційні матеріали виставки.

Науково-організаційний відділ: тел/факс (044) 206-73-22, (044) 205-49-29
Контактна особа з питань поселення: (050) 671-77-18

В.А. Несукай, М.М. Долженко, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ;
М.М. Островська, Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф м. Києва

Стан проблеми своєчасного звернення по медичну допомогу пацієнтів із гострим порушенням мозкового кровообігу



В.А. Несукай

Відомо, що серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання є одними з найактуальніших медико-соціальних проблем і провідною причиною захворюваності, інвалідизації та смертності в усьому світі [2, 9].

Згідно з даними офіційної статистики, в Україні щороку реєструють 120-140 випадків цереброваскулярних захворювань на 100 тис. населення [5], і майже третина з них припадає на гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) [7]. При цьому третина пацієнтів із ГПМК помирає протягом року, а ще третина – стає інвалідами.

Проаналізовані нами дані чисельності населення м. Києва та кількості виїздів бригад екстреної (швидкої) медичної допомоги (далі – бригад ЕМД) Центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф міста Києва (далі – Центр ЕМД та МК) упродовж останніх років теж свідчать про невпинне зростання випадків ГПМК (табл. 1).

Така невтішна статистика потребує вжиття невідкладних заходів для запобігання розвитку ГПМК та надання своєчасної адекватної медичної допомоги пацієнтам. Одним з чинників виникнення геморагічного інсульту є неконтрольована артеріальна гіпертензія, ішемічного – неадекватна антикоагулянтна терапія пацієнтів із фібриляцією передсердь. Тому для зменшення випадків ГПМК необхідно приділяти достатню увагу адекватному лікуванню саме цих груп пацієнтів.

Але якщо ГПМК вже виникло, то пацієнти мають якомога раніше отримати спеціалізовану медичну допомогу. Такий підхід був законодавчо закріплений іще в 2012 році [3]. Та його виконання залежить не тільки від якості підготовки медичних працівників, наявності

відповідно оснащених відділень, а й від своєчасного звернення пацієнта за медичною допомогою, оскільки «терапевтичне вікно» для надання високоспеціалізованої допомоги при цій патології становить лише 3-4,5 год [3].

З метою оцінки своєчасності звернень пацієнтів із ГПМК по медичну допомогу було проаналізовано карти виїзду бригад ЕМД Центру ЕМД та МК за листопад 2017 року та порівняно їх з аналогічними показниками за серпень 2010 року.

Матеріал і методи

Проаналізовано 1262 карти виїзду бригад ЕМД Центру ЕМД та МК до пацієнтів зі встановленими попередніми діагнозами ГПМК і транзиторної ішемічної атаки (ТІА), виклики до яких були здійснені протягом листопада 2017 року.

Із 1262 пацієнтів 566 становили чоловіки та 696 – жінки. Діагноз ГПМК без знака «?» бригадами ЕМД встановлено 746 пацієнтам, зі знаком «?» – 445 пацієнтам, діагноз ТІА – 71 пацієнту.

Із 1262 викликів у 892 випадках для надання медичної допомоги до пацієнтів викликали бригаду ЕМД (первинне звернення), у 370 випадках персонал бригад ЕМД зазначив попередні звернення пацієнтів за медичною допомогою (виклик бригади ЕМД, бригади невідкладної медичної допомоги (НД), звернення до дільничного лікаря, виклик бригади ЕМД з приводу ГПМК до пацієнта в стаціонар).

Через те що на догоспітальному етапі бригади ЕМД встановлюють попередній

діагноз і не мають можливості провести диференціальну діагностику між геморагічним та ішемічним інсультом, пацієнтів за типом інсульту не розподіляли.

Результати й обговорення

Для подальшого аналізу було відібрано 1191 карту виїзду до пацієнтів із діагнозом ГПМК, встановленим бригадами ЕМД як зі знаком «?», так і без нього (карти виїзду до пацієнтів із ТІА виключені з подальшого аналізу).

Вік пацієнтів із ГПМК представлений на рисунку 1.

Із 1191 пацієнта 843 (70,8%) для надання медичної допомоги первинно викликали бригаду ЕМД. Час від початку захворювання цих пацієнтів до виклику бригади ЕМД представлено на рисунку 2.

При зверненні по медичну допомогу понад добу з моменту захворювання час захворювання встановити не вдалося, тому середній час від моменту

захворювання до звернення за медичною допомогою вирахувати неможливо.

Кількість пацієнтів з урахуванням статі та віку, які звернулися за медичною допомогою, коли вже минула доба з моменту захворювання, представлені в таблиці 2. Найбільша питома вага викликів бригад ЕМД до таких хворих виявилась у пацієнтів віком 20-29 років, але різниця з іншими віковими групами недовірлива.

Із 843 пацієнтів з ГПМК 664 хворі були госпіталізовані бригадою ЕМД, що прибула на виклик; 27 пацієнтів у зв'язку з тяжкістю стану фельдшерські бригади передали лікарським; 152 пацієнти відмовилися від госпіталізації.

Встановлено, що 348 пацієнтів із ГПМК (29,2%) викликали бригаду ЕМД не вперше, тобто раніше вже зверталися по медичну допомогу з цього приводу. Попередні звернення представлені в таблиці 3.

Показники	2011 рік	2012 рік	2013 рік	2014 рік	2015 рік	2016 рік
Середньорічна чисельність населення [6]	2 757 892	2 772 951	2 803 716	2 827 395	2 846 667	2 865 262
Кількість пацієнтів із ГПМК*	10 148	10 263	11 326	12 128	13 382	13 847
Захворюваність на 1000 населення	3,68	3,7	4,04	4,29	4,70	4,83

Примітка. *Дані Центру ЕМД та МК міста Києва: враховані діагнози ГПМК, встановлені зі знаком «?» та без нього.

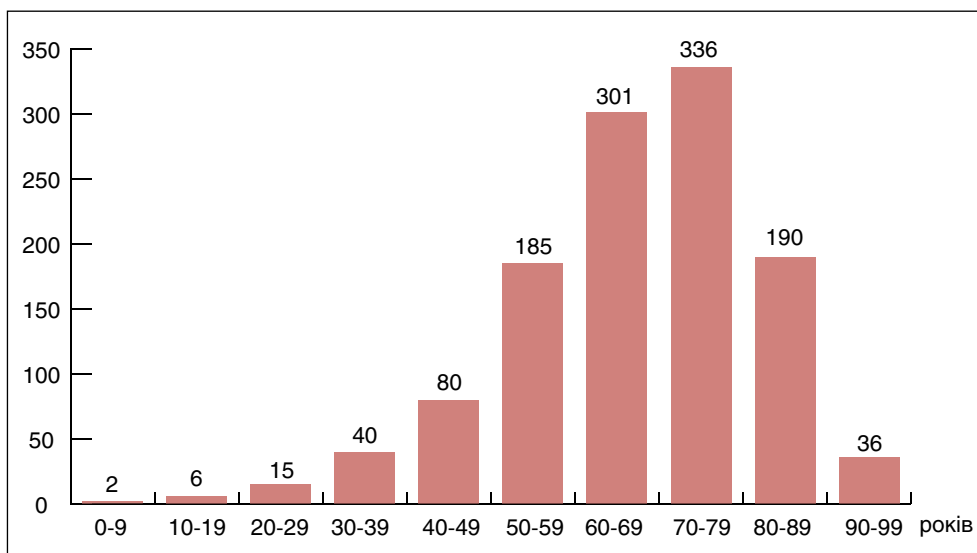


Рис. 1. Розподіл пацієнтів із ГПМК за віком

Стать пацієнтів	Кількість пацієнтів	Кількість виклик бригади ЕМД через добу з часу розвитку захворювання	Відсоток викликів бригад ЕМД через добу з часу розвитку захворювання, %
Чоловіки	539	131	24,3
Жінки	652	167	25,6
Вік пацієнтів, років			
0-9	2	0	0,0
10-19	6	0	0,0
20-29	15	5	33,3
30-39	40	6	15,0
40-49	80	19	23,8
50-59	185	55	29,7
60-69	301	77	25,6
70-79	336	87	25,9
80-89	190	40	21,1
90-99	36	9	25,0

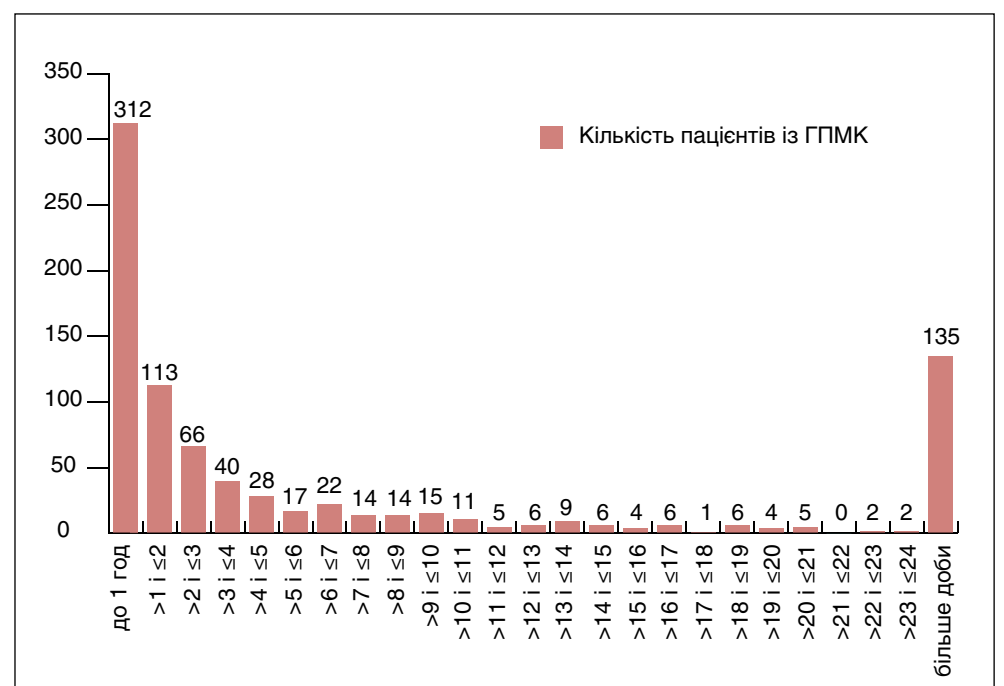


Рис. 2. Розподіл пацієнтів за часом від захворювання до виклику бригади ЕМД (первинний виклик бригади ЕМД)

Серед цих пацієнтів 163 хворі (46,8% від кількості повторних викликів) викликали бригади ЕМД через більш ніж 1 добу з початку захворювання.

Із 348 пацієнтів бригада ЕМД госпіталізувала 317, 5 пацієнтів через з тяжкість стану фельдшерські бригади передали лікарському, ще 26 пацієнтів, незважаючи на повторний виклик, відмовилися від госпіталізації.

При оцінці часу, який бригади ЕМД витратили на виклик, були отримані такі результати.

Час прибуття бригади ЕМД на місце виклику від моменту його реєстрації коливався від 1 до 89 хв, у середньому – 11,0±6,6 хвилини (рис. 3).

Збільшення часу прибуття бригади ЕМД на місце виклику – понад 10 хв – переважно пов'язане із завантаженістю міських шляхів і відсутністю вільної полоси для аварійних служб. Погодинний аналіз надходження повідомлень до Центру ЕМД та МК свідчить, що пік викликів припадає з 9:00 до 10:00 і з 18:00 до 20:00. Саме в цей час зазвичай спостерігається найбільше завантаження автотранспортом міських шляхів.

Середній час, витрачений бригадами ЕМД від моменту прибуття на місце виклику до госпіталізації, становив 73±31 хв. Однак слід ураховувати, що із 981 пацієнта з ГПМК 147 хворих (15,0% від усіх госпіталізованих) були спершу доставлені у відділення нейрохірургії для консультації нейрохірурга, а вже після того ця сама бригада ЕМД госпіталізувала їх у неврологічне відділення іншої лікарні (згідно з графіком чергових клінік). Іще 35 пацієнтів (3,6% від усіх госпіталізованих) у зв'язку із супутньою патологією були спершу доставлені

в приймальні відділення, згідно з графіком чергувань, для огляду та консультації лікарями інших спеціальностей і лише після цього – госпіталізовані в нейрохірургічні (7 пацієнтів) або неврологічні (28 пацієнтів) відділення за місцем випадку. Тому час від прибуття бригади ЕМД на місце виклику до госпіталізації відразу в лікарню за місцем випадку становив у середньому 64±21 хв, а час від прибуття до госпіталізації після консультації в іншому стаціонарі – 109±40 хв.

Отже, під час розрахунку кількості пацієнтів із ГПМК, які можуть потрапити в «терапевтичне вікно», було взято до уваги, що час від моменту виклику бригади ЕМД до госпіталізації в лікарню (без консультацій в інших стаціонарах) становить 60-80 хв. Відтак час від моменту захворювання до виклику бригади ЕМД не має перевищувати 3 год.

При первинному зверненні по медичну допомогу в Центр ЕМД та МК до 3 год з моменту захворювання звернувся лише 491 пацієнт (41,2% від усіх пацієнтів із ГПМК). З числа пацієнтів із ГПМК, які попередньо вже викликали бригади ЕМД або зверталися в інші заклади охорони здоров'я, упродовж 3 год з моменту захворювання викликали бригаду ЕМД іще 67 пацієнтів (5,6% від усіх пацієнтів із ГПМК). Загальна кількість пацієнтів, які викликали бригаду ЕМД упродовж 3 год з моменту захворювання, становить 558, або 46,9% від усіх пацієнтів із ГПМК.

При первинному зверненні по медичну допомогу від госпіталізації відмовилися 152 пацієнти (12,8% від усіх пацієнтів із ГПМК), а при повторному виклику бригад ЕМД – ще 26 пацієнтів (2,2%).

Попередні звернення пацієнтів із ГПМК	Кількість пацієнтів	Відсоток від кількості пацієнтів, які звернулися повторно, %
Викликали бригаду ЕМД	67	19,3
Викликали бригади НД і ЕМД	8	2,3
У п-ку і викликали бригаду ЕМД	8	2,3
У п-ку і викликали бригади НД та ЕМД	1	0,3
У п-ку, госпіталізовані й виклик бригади ЕМД був у стаціонар	1	0,3
Викликали НД	81	23,3
У п-ку	137	39,4
У п-ку і викликали бригаду НД	6	1,7
Виклики в стаціонар	25	7,2
Виклики в стаціонар до пацієнтів із ГПМК, які були госпіталізовані бригадами ЕМД з іншими діагнозами	12	3,4
Виклики в стаціонар до пацієнтів, які перед цим зверталися на НД	1	0,3
Виклики в стаціонар до пацієнтів, які перед цим зверталися в п-ку	1	
Усього	348	

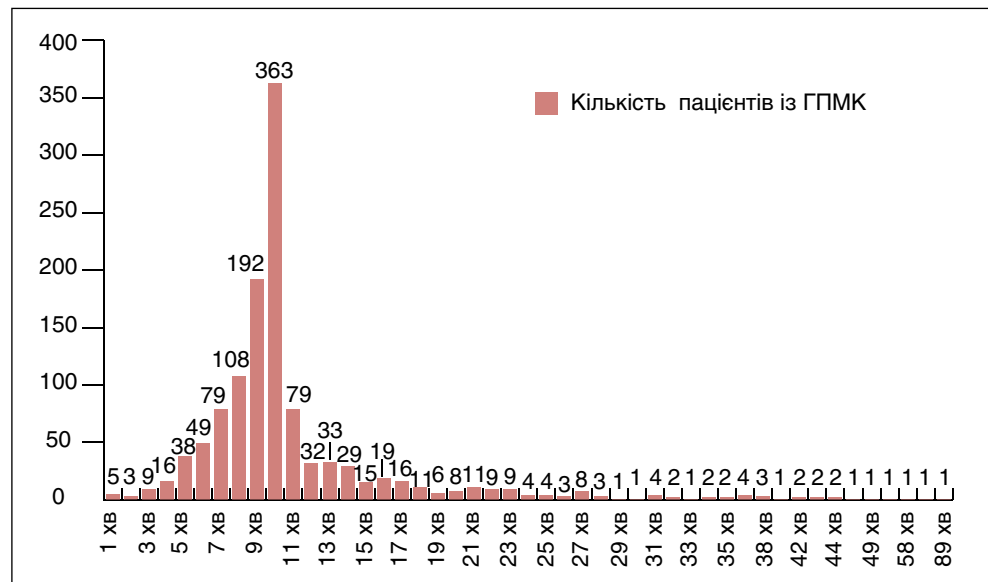


Рис. 3. Час від моменту реєстрації виклику до прибуття бригади ЕМД до пацієнта з ГПМК

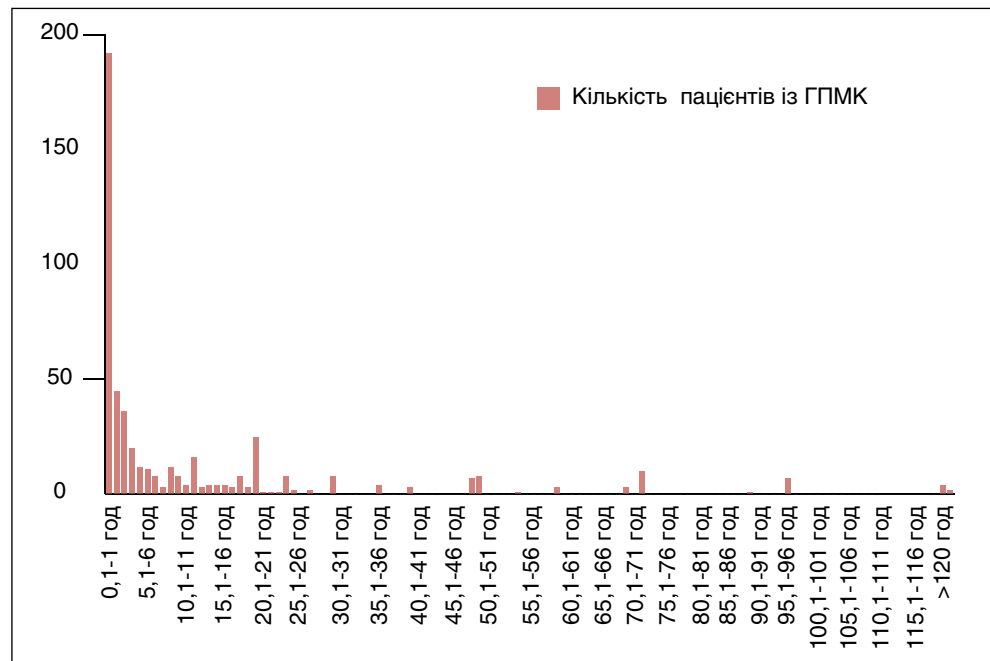


Рис. 4. Час від початку захворювання до звернення по медичну допомогу пацієнтів із ГПМК у 2010 році

Аналіз відмов від госпіталізації свідчить про те, що якби деякі хворі не відмовилися їхати в лікарню, додатково впродовж 3 год із моменту захворювання були б госпіталізовані ще 83 пацієнти (7,0%).

Детальний аналіз часу від початку виникнення ГПМК до виклику бригади ЕМД був здійснений у 2010 році. Тоді не було виявлено залежності цього показника від соціального статусу пацієнта, наявності чи відсутності супутніх артеріальної гіпертензії або цукрового діабету, первинного чи повторного ГПМК, а також від того, наскільки чіткими були симптоми ГПМК [4]. Затримка у виклику бригади ЕМД при розвитку ГПМК коливалася від 5-6 хв до 192 год і в середньому становила 12,65±23,79 години (рис. 4).

У серпні 2010 року з 744 пацієнтів із ГПМК упродовж 3 год з моменту захворювання викликали бригаду ЕМД лише 279 пацієнтів (35,5%), у 227 хворих (30,5%) точний час появи симптоматики ГПМК встановити не вдалося.

Отже, за 7 років кількість пацієнтів із ГПМК, які викликали бригаду ЕМД упродовж 3 год з моменту захворювання, збільшилася лише на 11,4% (із 35,5% до 46,9%) і становить менше половини від усіх пацієнтів із ГПМК. Така незначна позитивна динаміка у своєчасності звернення пацієнтів із ГПМК по медичну допомогу потребує особливої уваги стосовно проведення роз'яснювальної роботи серед населення щодо перших можливих симптомів ГПМК та своєчасного звернення за медичною допомогою.

Слід наголосити, що проблема своєчасного звернення по медичну допомогу пацієнтів із ГПМК актуальна не тільки для України. На необхідність розроблення та впровадження програм, спрямованих на підвищення рівня знань серед населення стосовно перших проявів ГПМК та своєчасного звернення по медичну допомогу, наголошується в першому пункті спільних рекомендацій Американської асоціації серця та Американської асоціації інсультів (2018). щодо ведення пацієнтів з ішемічним інсультом на догоспітальному етапі [8].

Висновки

1. У «терапевтичне вікно» з моменту захворювання потрапляє менше половини пацієнтів із ГПМК.

2. Для надання спеціалізованої медичної допомоги в найкоротший термін від моменту захворювання і з метою зменшення строків госпіталізації необхідно вести роботу за кількома напрямками:

– просвітня робота серед населення з метою скорочення часу від моменту захворювання до виклику бригади ЕМД і для 100% госпіталізації пацієнтів із ГПМК при первинному зверненні по медичну допомогу;

– ліквідація двоступеневої госпіталізації та створення єдиного центру (центрів) для пацієнтів як із достовірним, так і з ймовірним діагнозом ГПМК. Такий підхід зменшить час госпіталізації та забезпечить направлення відразу в профільні відділення тих пацієнтів, у яких на догоспітальному етапі діагностовано ГІА, але в майбутньому може виникнути ГПМК.

Література

1. Зозуля І.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні / І.С. Зозуля, А.І. Зозуля / Український медичний часопис. – 2011. – № 5. – С. 38-41.
2. Коваленко В.Н., Долженко М.Н., Несукай Е.Г., Дьяченко Я.С., Нудченко А.О. / Сравнительная характеристика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Украине и Европе по данным исследования EUROASPIRE IV: госпитальная линия / Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 4. – С. 17-24.
3. Наказ МОЗ України від 03.08.2012 № 602 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті». Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Системний тромболізис при ішемічному інсульті (екстрена, вторинна, спеціалізована) медична допомога», затверджений наказом МОЗ України від 03.08.2012 № 602.
4. Несукай В.А. / Медична газета «Здоров'я України», тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психоневрологія», 2010, № 4 (15), с. 32-33.
5. От чего умирают украинцы. – Еспресо / https://ru.espresso.tv/article/2017/11/15/ot_chego_umirayut_ukrayncy.
6. Українська База Медико-Статистичної Інформації «Здоров'я для всіх», 2017.
7. Стрес і хвороби системи кровообігу: навч. посібн. / Під редакцією В.М. Коваленка, В.М. Корнацького, 2015.
8. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / Stroke-2018 / <http://stroke.ahajournals.org/content/early/2018/01/23/STR.000000000000158>.
9. The top 10 causes of death / Fact sheet Updated January 2017 / World Health Organization / <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна: методы функциональной диагностики, электронейромиографическое исследование и оценка поражения сердечной мышцы

Многие нервно-мышечные заболевания сопровождаются поражением миокарда. Среди них наиболее распространенными являются прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД), в частности ПМД Дюшенна. Атрофический процесс при ПМД поражает и скелетные, и сердечную мышцы. Это связано с тем, что в этиологии и патогенезе заболеваний сердечной и скелетной мышц много общего, ведь, несмотря на существующие различия, эти мышцы обладают сходством в молекулярной, анатомической структуре и физиологии [3]. При ПМД Дюшенна 84-96% больных страдают патологией со стороны сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), желудочковые аритмии, фибрилляция предсердий, нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, а также внезапная сердечная смерть – хорошо известные проявления мышечной дистрофии Дюшенна.

ПМД Дюшенна – наследственное рецессивное Х-сцепленное заболевание, с распространенностью 1 случай на 3600-6000 мальчиков, рожденных живыми, возникающее в результате мутации в гене дистрофина и характеризующееся поражением проксимальных групп мышц, кардиологическими, ортопедическими и респираторными осложнениями (рис. 1). Другими словами, это наследственное заболевание, которое возникает в результате дефектов гена (делеция, дупликация или точечная мутация гена), кодирующего белок дистрофин. Дистрофин, в свою очередь, локализован в плазматической мембране скелетных мышечных волокон и кардиомиоцитов. ПМД Дюшенна является наиболее тяжелой формой с манифестацией в возрасте 2-5 лет и прогрессирующим злокачественным течением: формированием вялых парезов, параличей и мышечных контрактур, что приводит в будущем к обездвиженности.

Клинические проявления ПМД Дюшенна

Ввиду того что ПМД Дюшенна связана с мутациями в гене, который находится на Х-хромосоме, этим заболеванием страдают только мальчики. Описания данной патологии у девочек крайне редки.

Основным симптомом является мышечная слабость, которая в первую очередь связана с атрофией скелетных мышц.

Как было указано выше, первые симптомы заболевания возникают на втором-третьем году жизни и обычно становятся очевидными к 5-6 годам. Сначала происходит поражение мышц конечностей, прежде всего ног, позже мышечная слабость возникает в других частях тела. Мышечная слабость становится настолько явной, что ребенок с трудом встает с пола, его походка изменяется и приобретает тип «утиной», ребенок прибегает к так называемым приемам Говерса – «взбирание по самому себе» и «подъем лесенкой». Еще один характерный признак этой болезни – «мнимая гипертрофия» мышц из-за появления в них жировой и соединительной тканей; кажется, что мышцы сильные и развитые, но на самом деле они очень слабые. Отмечается выпадение сухожильных рефлексов, коленные рефлексы исчезают на ранних стадиях заболевания, позднее исчезают рефлексы с двухглавой и трехглавой мышц плеча, ахилловы рефлексы обычно длительное время остаются сохранными. По мере прогрессирования заболевания пациенты теряют способность ходить, у них возникают деформации скелета, нарушается подвижность из-за контрактур [18-20].

Облигатным признаком развернутой стадии ПМД Дюшенна является гипертрофическая, или дилатационная, кардиомиопатия, которая сопровождается нарушениями ритма сердца, расширением его границ, явлениями сердечной недостаточности (СН). Кардиомиопатия – наиболее частая причина летального исхода при ПМД Дюшенна [4, 5]. К летальности приводит также дыхательная недостаточность, которая провоцируется интеркуррентными инфекциями или аспирацией. Больные погибают на втором-третьем десятилетии жизни.

Диагностика

При биохимическом анализе крови выявляют повышение активности печеночных ферментов (АЛАТ, АсАТ) и значительное – в сотни и тысячи раз – повышение активности креатинфосфокиназы. Это отражает процесс разрушения мышечной ткани.

Основным методом для подтверждения диагноза является ДНК-диагностика, довольно сложная и дорогая. В некоторых странах обсуждается возможность проведения массового скрининга на данное заболевание.

Поэтому при постановке диагноза мы стараемся использовать дополнительные методы. Один из них – электромиография (ЭМГ). Этот метод позволяет подтвердить тот факт, что в основе заболевания лежит первично-мышечный тип изменений, а периферическая нервная система при этом совершенно интактна [6]. ЭМГ-исследование на сегодняшний день является одним из основных методов в оценке структурно-функционального состояния мышц и диагностике нервно-мышечных заболеваний. ЭМГ используют для дифференциальной диагностики между



Ю.И. Галий

первичными (мышечными) и вторичными (невральными) мышечными дистрофиями.

ЭМГ (стимуляционная) – это комплекс методов оценки функционального состояния нервно-мышечной системы, основанный на регистрации и анализе биоэлектрической активности мышц и периферических нервов. К основным заболеваниям, при которых ЭМГ-диагностика является наиболее информативной и часто используемой, относятся первично-мышечная патология (ПМД, полимиозит, миозит), невральная патология (радикулопатии, плексопатии, невропатии (травматические; компрессионно-ишемические; полиневропатии – воспалительные, наследственные, дисметаболические, токсические), заболевания периферического двигательного мотонейрона (полиомиелит, боковой амиотрофический склероз).

Электронейромиография (ЭНМГ) как диагностический метод включает в себя две основные методики – стимуляционную и игольчатую. В основе стимуляционной ЭНМГ (рис. 2) лежит регистрация



Рис. 1. Возрастные изменения при ПМД Дюшенна



Рис. 2. Наложение электродов при стимуляционной ЭМГ на примере исследования срединного нерва

сумарного ответа мышцы или нерва в ответ на стимуляцию импульсом электрического тока. Методы стимуляционной ЭНМГ позволяют исследовать проводящую функцию моторных и сенсорных аксонов периферических нервов, а также функциональное состояние нервно-мышечной передачи. Также сюда относят исследование поздних ответов, таких как F-волна (данный метод позволяет выявить поражение нейромоторного аппарата на ранней субклинической стадии заболевания) и H-рефлекс (является аналогом ахиллового рефлекса, посредством которого можно оценить порог возбудимости мотонейронов поясничного утолщения). С помощью игольчатой ЭМГ (рис. 3) определяют функциональное состояние мышцы, наличие или отсутствие текущего процесса в ней, степень и выраженность денервации, выраженность и эффективность реиннервации. В основе этого метода лежит определение параметров потенциалов двигательных единиц (ПДЕ), которое включает анализ длительности, фазности и амплитуды, а также анализ спонтанной активности ДЕ и мышечных волокон.

В диагностике ПМД Дюшенна стимуляционная ЭНМГ особой роли не играет. При исследовании проводящей функции моторных нервов выявляется снижение амплитуды М-ответа, соответствующее снижению силы мышцы и выраженности атрофии; остальные параметры остаются в норме до поздней стадии заболевания. Более информативной является игольчатая ЭМГ. Она и служит основным методом исследования при подозрении на ПМД. Выполнение данной методики позволяет выявить первично-мышечный тип изменений потенциалов ДЕ (уменьшение длительности и снижение амплитуды ПДЕ) и спонтанную активность мышечных волокон (в виде потенциалов острых волн – ПОВ, потенциалов фибрилляции – ПФ), указывающих на степень активности процесса в каждой конкретной мышце. Спонтанная активность, регистрируемая при ПМД, всегда значительно выражена, что отличает ПМД от других наследственных первично-мышечных заболеваний. Она наблюдается в самых начальных стадиях заболевания, когда наряду с ПФ выявляются ПОВ и разряды высокой частоты [6].

Поражение сердца при ПМД Дюшенна

Несмотря на то что проблема вовлечения сердца в патологический процесс при миодистрофии Дюшенна активно изучается с 1980-х гг. [21, 22], до сих пор уровень выявляемости сердечно-сосудистых нарушений и профилактика тяжелых осложнений на ранних стадиях остаются очень низкими. Причиной летального исхода при большинстве форм ПМД является вовлечение в патологический процесс сердечной мышцы [23, 24].



Рис. 3. Проведение игольчатой ЭМГ

Все это обуславливает необходимость дальнейшей разработки вопросов ранней диагностики кардиологических нарушений при различных формах ПМД с целью определения тактики лечения, профилактики развития тяжелых сердечно-сосудистых нарушений, улучшения качества и продолжительности жизни больных.

Нарушения со стороны сердца проявляются в виде ишемических и метаболических изменений миокарда, перегрузки левого желудочка (ЛЖ), нарушений проводимости и сердечного ритма (в виде внутрисердечных блокад и аритмий), а также развития внезапной сердечной смерти. Структурные изменения сердца с дилатацией ЛЖ или гипертрофией встречаются при миотонической дистрофии приблизительно у 20% больных, систолическая дисфункция ЛЖ отмечается в 14% случаев [7, 8], но клинически очевидная СН встречается редко – всего у 2% больных. Кардиомиопатия у детей с миодистрофией Дюшенна развивается на фоне гипо- и адинамии, поэтому не проявляется СН I и II стадии и не провоцирует жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца, что приводит к поздней диагностике.

На основании анализа данных многих исследований можно с уверенностью сказать, что пациенты с миодистрофией Дюшенна должны в обязательном порядке проходить кардиологическое обследование и обследование дыхательной системы на ранних этапах заболевания.

Скрининг для выявления сердечной патологии необходимо проводить всем детям с нервно-мышечными заболеваниями, при которых существует риск вовлечения в патологический процесс сердца. Рекомендации относительно времени и частоты проведения первичного и последующих обследований были разработаны Американской академией педиатров совместно с экспертами в данной предметной области и основываются на времени начала и клиническом течении поражения сердца при отдельных нервно-мышечных заболеваниях. Скрининг должен включать тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование на предмет признаков и симптомов СН или аритмии [9]. Иногда установить наличие клинически значимой СН у пациентов с генерализованной мышечной слабостью бывает трудно вследствие присутствия симптомов, которые могут имитировать признаки СН. Необходимо фиксировать такие общие жалобы, как одышка, слабость, утомляемость, нарушение сна, снижение аппетита, потеря массы тела, поскольку они в том числе могут являться и симптомами недостаточности кровообращения. Головокружение или синкопальные состояния, ощущение перебоев в работе сердца, чувство учащенного сердцебиения могут быть признаками нарушения ритма сердца.

При постановке диагноза в скрининг при выявлении патологии со стороны сердца необходимо включать проведение инструментальных и лабораторных исследований.

Электрокардиография (ЭКГ) – важный инструмент скрининга для выявления нарушений ритма и проводимости сердца, гипертрофии или дилатации желудочков [10]. Проведение эхокардиографии считается золотым стандартом диагностики структурно-функциональных нарушений миокарда и способствует выявлению патологии сердца на доклиническом этапе [11].

Очень часто – в зависимости от уровня поражения сердца – требуется выполнение дополнительного обследования. При заболеваниях, сопровождающихся выраженными нарушениями ритма, рекомендуется проведение суточного мониторирования ЭКГ. Кроме того, для оценки степени фиброза миокарда, воспалительных изменений, патологии перикарда у пациентов могут применяться такие неинвазивные методы диагностики, как магнитно-резонансная или компьютерная томография сердца с контрастированием [12, 13].

Лечение больных с нарушениями ритма и проводимости сердца включает антиаритмическую терапию, имплантацию искусственного водителя ритма (электрокардиостимулятора), кардиовертера-дефибриллятора. Больные с ремоделированием миокарда, нарушениями систолической и/или диастолической функции миокарда и хронической СН (ХСН) должны получать лечение в соответствии с рекомендациями по терапии ХСН [14]. В настоящее время рассматривается вопрос о начале превентивной терапии патологии сердечно-сосудистой системы больных с нервно-мышечными болезнями в детском возрасте. Согласно данным Педиатрического реестра

кардиомиопатии шестилетняя выживаемость у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна после установления диагноза ДКМП составляет 58%, а уровень выживаемости без трансплантации сердца – 55% [15]. Данные 10-летнего наблюдения указывают на более низкий уровень смертности среди пациентов, которым согласно рандомизированному отбору были изначально назначены ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [16]. Увеличение выживаемости по сравнению с данными литературы отмечено в исследованиях у пациентов с ПМД Дюшенна, получавших комбинированную терапию ИАПФ и β-блокаторами. Также у части пациентов выявлена нормализация функции и размеров ЛЖ [17].

Лечение

На сегодняшний день в Украине не существует специфического лечения мышечной дистрофии. Все лечение симптоматическое и направлено на поддержание жизненно важных систем и функций организма. В то же время за рубежом уже зарегистрирован препарат, стимулирующий выработку дистрофина. Также запатентована методика пересадки костного мозга от отца к сыну, что, к сожалению, не восстанавливает утраченные способности мышц, однако предотвращает дальнейшее их разрушение.

Хочется верить, что в ближайшем будущем дети в Украине смогут получать специфическое лечение, которое позволит улучшить качество их жизни и продлить ее.

Литература

- Ishikawa Y. Cardiovascular considerations in the management of neuromuscular disease / Y. Ishikawa, J.R. Bach // *Seminars in neurology*, 1995; 15: 93-108.
- Nigro G. Dilated cardiomyopathy of muscular dystrophy. A multifaceted approach to management / G. Nigro, G. Lucia, M.D. Comi, L. Politano // *Seminars in neurology*, 1995; 15: 90-92.
- Finsterer J., Stullberger C., Wahbi K. Cardiomyopathy in neurological disorders. *Cardiovasc. Pathol.* 2013. P. 389-400.
- Грознова О.С., Тренива М.С. Генетические аспекты возникновения жизнеугрожаемых состояний у больных миопатией // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2011. С. 38-41.
- Politano L., Nigro G. Treatment of dystrophinopathic cardiomyopathy: review of the literature and personal results. *Acta Myologica*. 2012. P. 24-30.
- Касаткина Л.Ф., Гильванова О.В. Наследственные первично-мышечные заболевания. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний, игольчатая электромиография. 2010. С. 285-296.
- Babuty D., Fauchier L., Tena-Carbi D., et al. It is possible to identify infrahisian cardiac conduction abnormalities in myotonic dystrophy by non-invasive methods. *Heart*, 1999; 82: 634-7.
- Bhakta D., Lowe M.R., Groh W.J. Prevalence of structural cardiac abnormalities in patients with myotonic dystrophy type I. *Am. Heart J.* 2004; 147: 224-7.
- Melacini P., Buja G., Fasoli G., et al. The natural history of cardiac involvement in myotonic dystrophy: an eight-year follow-up in 17 patients. *Clin. Cardiol.* 1988; 11: 231-8.
- Stollberger C., Winkler-Dworak M., Blazek G., Finsterer J. Association of electrocardiographic abnormalities with cardiac findings and neuromuscular disorders in left ventricular hypertrabeculation / non-compaction. *Cardiology*, 2007; 107: 374-9.
- Mertens L., Ganame J., Claus P., et al. Early regional myocardial dysfunction in young patients with Duchenne muscular dystrophy. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008; 21: 1049-54.
- Silva M.C., Meira Z.M., Gurgel Giannetti J., et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with muscular dystrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 1874-9.
- Kazanegra R., Cheng V., Garcia A., et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J. Card. Fail.* 2001; 7 (1): 21-9.
- Басаргина Е.Н., Архипова Е.Н., Жарова О.П. Типичные ошибки при лечении хронической сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией у детей // *Фарматека*, 2014; 1: 55-62.
- Connuck D.M., Sleeper L.A., Colan S.D., et al. Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am. Heart J.* 2008; 155: 998-1005.
- Duboc D., Meune C., Pierre B., et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' followup. *Am. Heart J.* 2007; 154: 596-602.
- Rhodes J., Margossian R., Darras B.T., et al. Safety and efficacy of carvedilol therapy for patients with dilated cardiomyopathy secondary to muscular dystrophy. *Pediatr. Cardiol.* 2008; 29: 343-51.
- Бадалян Л.О. Наследственные заболевания нервно-мышечной системы. – М.: Медицина, 1974. – С. 4-25.
- Божинова С., Гилагова Г. Миопатия. – София: Медицина и физкультура, 1977. – С. 7-77.
- Дубенко Е.Г. Нервные болезни. – К.: Здоровье, 2001. – С. 413-425.
- Осетров А.С., Малкова А.А., Осипова Е.В. и др. Нервно-мышечные заболевания: клиника, диагностика, лечение. – Ижевск, 2014. – С. 76.
- Грознова О.С., Руденская Г.Е., Алян Т.А. Поражение сердца при наследственных нервно-мышечных заболеваниях у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2014; 59 (2): 35-42.
- Cotta A. Common recessive limb girdle muscular dystrophies differential diagnosis: why and how? *Arq. Neuropsiquiatr.* 2014; 72 (9): 721-734.
- Ergul Y., Ekici B., Nisli K. Evaluation of the North Star Ambulatory Assessment scale and cardiac abnormalities in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *J. Paediatr. Child. Health.* 2012; 10: 1440-1754.



Для лікування стабільної стенокардії¹



Інноваційний антиангінальний препарат²

- знижує частоту нападів стенокардії^{3,4}
- збільшує толерантність до фізичного навантаження³
- не впливає на гемодинаміку⁵

Скорочена інструкція до застосування препарату Ранекса® (ранолазин)

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ранолазину 500 або 1000 мг

Показання.

Лікування стабільної стенокардії.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату.
- Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Печінкова недостатність середнього або тяжкого ступеня.
- Одночасне призначення потужних інгібіторів СYP3A4 (наприклад, ітраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, інгібітори ВІЛ-протеази, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон).
- Одночасне призначення антиаритмічних засобів класу Ia (наприклад, хінідин) або класу III (наприклад, дофетилід, соталол), крім аміодарону.

Побічні реакції.

Нечасто: анорексія, зниження апетиту, дегідратація, тривога, безсоння, сплутаність свідомості, галюцинації, запаморочення, головний біль.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори СYP3A4 та P-гр.

Ранолазин є субстратом СYP3A4, тому інгібітори СYP3A4 підвищують концентрацію ранолазину в плазмі крові. Можливо, буде необхідно знизити дозу препарату.

Ранолазин є субстратом P-гр. Інгібітори P-гр (наприклад, циклоспорин, верапаміл) підвищують концентрацію ранолазину в плазмі крові. Можливо, буде необхідно знизити дозу препарату.

При одночасному застосуванні ранолазину та інших препаратів, що подовжують інтервал QT, може виникнути фармакодинамічна взаємодія та підвищитися ризик розвитку шлункових аритмій.

UA-Ran-04-2017_V1_press

Затверджено до друку 15.01.2018.

Виробник Менаріні-Фон Хейден ГмБХ

Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні

Україна ГмБХ» Київ, вул. Березняківська, 29.

Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб

для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Ранекса.

Р. П. МОЗ України № UA/13676/01/01; № UA/13676/01/02 від 16.06.2014

1. Інструкція для медичного застосування препарату Ранекса № 730 від 19.07.2016;

2. A. Di Monaco, et al. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2012;16:1611-36;

3. Chaitman BR, et al. JAMA 2004;291:309-16;

4. Stone P, et al. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):566-75;

5. Chaitman BR, et al. J Am Coll Cardiol 2004;43:1375-82.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**