

Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



№ 4 (59)
вересень-жовтень 2018 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639



Член-корреспондент
НАМН України
Александр Пархоменко



Доктор
медичинських наук,
професор
Елена Коваль

**Гипертензивний криз:
как выбрать препарат для снижения давления
и улучшить прогноз пациента?**

Читайте на сторінці **11**



Доктор медичних наук,
професор
Леонід Воронков

**Комбінування петльового
й тіазидоподібного
діуретиків при тяжкій
серцевій недостатності**

Читайте на сторінці **30**



Доктор медичинських наук,
професор
Ірина Головач

**Внесуставные
сердечно-сосудистые
проявления
анкилозирующего
спондилита: что важно
для клинической
практики**

Читайте на сторінці **20**



Кандидат медичних наук
Галина Мостбауер

**Неспецифічний
аортоартеріт
(хвороба Такаюсу)
та серцево-судинна
система**

Читайте на сторінці **32**



Доктор медичних наук,
професор
Олег Жарінов

**Функціональна діагностика:
звертаємося до підручника.
Екстрасистолія, парасистолія
та інші передчасні комплекси**

Читайте на сторінці **45**

МІЛДРОНАТ®

Meldonium

**Стабільна стенокардія
навантаження, хронічна
серцева недостатність,
кардіоміопатія, функціональні
порушення діяльності серця та
судинної системи***

**Гострі та хронічні ішемічні
порушення мозкового
кровообігу***

**Знижена працездатність,
фізичне та психоемоційне
перенапруження, період одужання***

Для серця, мозку та судин!



Нова
упаковка
№20

* Інструкція для медичного застосування Мілдронат®.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Мілдронат®. **Склад Мілдронат®:** діюча речовина: meldonium; 5 мл розчину (1 ампула) містить мeldonium 0,5 г; допоміжні речовини: вода для ін'єкцій; 1 капсула тверда містить 500 мг мeldonium. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій, капсули. **Фармакотерапевтична група.** Розчин для ін'єкцій - інші кардіологічні препарати. Код АТХ С01Е В22. **Показання.** У комплексній терапії наступних захворювань: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I-III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. **Спосіб застосування та дози.** Доза становить 500-1000 мг, а один раз або розподілений її на 2 дози. Максимальна добова доза становить 1000 мг. **Побічні реакції.** Часто: алергічні реакції*; головні болі, диспепсія, діарея, дисліпідемія. Рідко: підвищена чутливість, виключаючи алергічний дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції до шоку та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Детально:** див. Інструкцію для медичного застосування Мілдронат®. **Виробник.** АТ «АС «Гріндекс», Латвія. **Повна інформація** міститься в Інструкції для медичного застосування Мілдронат®. Р.П. Мілдронат® Розчин для ін'єкцій №10 – UA/3419/01/01 від 24.07.2015 до 24.07.2020. Р.П. Мілдронат® Розчин для ін'єкцій №20 – Р.П. UA/3419/01/01 від 24.07.2015 до 24.07.2020. Р.П. Мілдронат® Капсули тверді по 500 мг №60 – UA/3419/02/02 від 15.07.2015 до 15.07.2020. Інформація призначена для поширення на спеціалізованих конгресах, конференціях, симпозиумах, семінарах для професіоналів охорони здоров'я. Перед застосуванням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування Мілдронат® та проконсультуватися з лікарем. Затверджено до друку 08.2018.



www.mildronat.ua
Представництво «АС «Гріндекс» в Україні:
03040, м. Київ, вул. Красилівська, 11, офіс 3.
Телефон: +38 (044) 498-42-32
E-mail: grindeks@ukr.net

Grindex
Здоров'я. Традиції. Якість
© Grindeks, 2018



Довіра препаратам КРКА – це довіра якості, ефективності та безпечності, що засновані на десятиріччях клінічних досліджень^{1,2}

Вальсакор®
валсартан 80 мг, 160 мг та 320 мг

Роксера®
розувастатин
таблетки по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг



ВАЛАРОКС

розувастатин / валсартан



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 гідрохлортiazиду; Вальсакор Н160: 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортiazиду; Вальсакор НД160: 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлортiazиду; Вальсакор Н320: 320 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортiazиду; Вальсакор НД320: 320 мг валсартану та 25 мг гідрохлортiazиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТХ С09С А03. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Лікування артеріальної гіпертензії в дорослих та дітей віком від 6 до 18 років. Післяінфарктний 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. Комбіновані препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТХ С09D А03. Артеріальна гіпертензія в 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 гіперуріємія, вагітність та період годування груддю. **Побічні реакції.** Зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищена чутливість, включаючи сироваткову реакцію, підвищення калію в сироватці крові, гіпонатріємія, запаморочення, постуральне запаморочення, втрата свідомості, головний біль, безсоння, 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 в сироватці крові, підвищення азоту сечовини у крові, астенія, підвищення втомленості. **Фармакологічні властивості.** Валсартан – це активний, специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II. Він діє селективно на підтип рецепторів АТ1, відповідальних за відомі ефекти ангіотензину II. Валсартан не прігнічує активності АПФ (відомого також як кініназа II), що перетворює ангіотензин I на ангіотензин II та каталізує розпад брадікініну. Антагоніст ангіотензину II не спричинює кашлю, оскільки не впливає на активність ангіотензинперетворюючого ферменту й не посилює продукцію брадікініну та субстанції P. Лікування валсартаном пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводило до зниження артеріального тиску, не впливаючи на частоту серцевих скорочень. У комбінації з гідрохлортiazидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску. **Відпускається за рецептом лікаря. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.**

Роксера. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ в сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок; міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень; супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксери можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. Можливо: астенія; реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк; цукровий діабет; головний біль, запаморочення; запор, нудота, біль у животі, панкреатит; свербіж, висип та кропив'янка; міалгія, міопатія та рабдоміоліз; протеїнурія; дозопропорційне збільшення рівня трансаміназ та креатинінази, а також підвищення рівнів HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. 90% максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10%) на основі P450 і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 30 або 90 таблеток у упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Валарокс. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг розувастатину та 80 мг валсартану або 20 мг розувастатину та 80 мг валсартану, або 10 мг розувастатину та 160 мг валсартану, або 20 мг розувастатину та 160 мг валсартану. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С10ВХ10. **Фармакологічні властивості.** Валсартан є активним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II. Він діє вибірково на рецептори підтипу АТ1, які є відповідальними за ефекти ангіотензину II. Валсартан не прігнічує ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ), який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II і руйнує брадікінін, відповідно, він не підвищує рівні брадікініну або речовини P і малоймовірно, що він буде асоційованим з кашлем. Після призначення разової дози препарату антигіпертензивний ефект розвивається протягом 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску (АТ) досягається за 4–6 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається більше 24 годин. Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А на мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин знижує підвищений рівень ХС ЛПНЩ, ЗХС та ТГ, а також підвищує рівень ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку застосування препарату, 90% максимального ефекту – через 2 тижні. Максимальний ефект – через 4 тижні. **Метаболізм.** Валсартан не біотрансформується значною мірою, лише близько 20% дози виводиться у формі метаболітів. Метаболізм розувастатину обмежений (близько 10%). **Показання.** Валарокс показаний як заміна терапії артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів, стан яких належно контролюється одночасним застосуванням валсартану та розувастатину в тих самих дозуваннях і які мають високий ризик розвитку серцево-судинного ускладнення або при наявності первинної гіперхолестеринемії, змішаної дисліпідемії, гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Захворювання печінки в активній фазі, стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок; міопатія; супутній прийом циклоспорину; вагітність та період годування груддю, жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції; тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестази; одночасне застосування з аліскіреном для пацієнтів з цукровим діабетом або нирковою недостатністю. Дітям віком до 18 років. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза Валароксу – 1 таблетка на добу. До переходу на Валарокс стан пацієнтів повинен контролюватися стабільними дозами окремих компонентів при одночасному застосуванні. Доза Валароксу повинна базуватися на дозах окремих компонентів комбінації в момент переходу. **Побічні реакції.** Несприятливі реакції при застосуванні розувастатину, як правило, легкі й короточасні. Частота побічних реакцій при застосуванні валсартану відповідала такій при застосуванні плацебо. Часто та дуже часто зустрічаються: запаморочення, головний біль, поліневропатія, втрата пам'яті, цукровий діабет, абдомінальний біль, нудота, запор, міалгія, астенія. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.**

Посилання: 1. Annual Report 2014. Krka, d. d., Novo mesto, 2015 (<http://www.krka.biz/en/>). 2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [editorial]. Krka Med Farm 2014; 26(38).

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна,
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13,
офіс 127, п/с 42
Тел.: +380 44 354-26-68,
факс: +380 44 354-26-67;
e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua



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

Ji-Yong Jang, Sang-Hak Lee, Byung Soo Kim, Hong Seog Seo, Woo-Shik Kim, Youngkeun Ahn і співавт.

Додаткові позитивні ефекти від поєднання валсартану з розувастатином при лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіперхолестеринемією

Артеріальна гіпертензія (АГ) та гіперліпідемія – добре відомі фактори ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), які зазвичай співіснують в одного пацієнта [1]. Пацієнти з кількома такими факторами ризику мають більшу небезпеку розвитку ССЗ, аніж пацієнти лише з одним фактором [2]. Тому вкрай важливо комплексно боротися з численними факторами ризику для зменшення частоти серцево-судинних подій у майбутньому. Блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) зменшують частоту серцево-судинних подій, а також артеріальний тиск (АТ) і наразі рекомендовані як терапія першої лінії для контролю гіпертензії [3]. Раніше проведені дослідження показали, що високий рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) [4] і їх окислення в пацієнтів з АГ спричиняють підвищення експресії рецепторів ангіотензину II 1 типу [5]. Отже, для ефективного контролю над цими двома факторами ризику було б доцільно використовувати поєднання БРА та гіполіпідемічних препаратів, зокрема статинів.

Валсартан (ВАЛ) – препарат із групи БРА, що демонструє дозозалежну ефективність у зниженні АТ [6]. Проведені дослідження з жорсткими кінцевими точками показали позитивний клінічний ефект ВАЛ [7, 8]. Розувастатин (РЗВ) є потужним та ефективним статином, який в останніх американських настановах рекомендований саме для високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії [9]. Він має низький показник проникнення в екстрацелюлярні тканини, низький потенціал взаємодії з СYP3A4 та значну перевагу в зниженні рівня ХС ЛПНЩ [10]. Кілька досліджень показали, що статини можуть покращувати вазодилататорну здатність великих артерій, що може впливати на АТ [11]. Хоча клінічну ефективність БРА та статинів, що застосовують для контролю АТ і ХС ЛПНЩ, раніше вже вивчали [12, 13], відсутні рандомізовані клінічні дослідження комбінованого лікування ВАЛ і РЗВ.

У дослідженні вивчали, чи дає комбінація ВАЛ і РЗВ додаткове покращення ефективності та прийнятний профіль безпеки, порівняно з монотерапією кожним із препаратів, у пацієнтів із гіпертензією та гіперліпідемією.

Пацієнти та методи

Це було багатогрупове рандомізоване факторне подвійне сліпе дослідження III фази з подвійною імітацією з вивчення ефективності та безпеки комбінованої терапії ВАЛ 160 мг і РЗВ 20 мг порівняно з терапією кожним компонентом окремо в пацієнтів з АГ та гіперліпідемією.

До участі в дослідженні допускали пацієнтів 20-80 років, які страждали на АГ і гіперліпідемію. Включали пацієнтів,

які отримували антигіпертензивні препарати, або пацієнтів, що не отримували лікування, з діастолічним АТ (ДАТ) не менш як 90 мм рт. ст. Пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) або її еквівалентами та високим ризиком (відповідно до III рекомендацій NCEP-АТР [14]) також включали, якщо ДАТ був ≥ 80 мм рт. ст. Критерії включення на підставі профілю ліпідів вимагали долучати пацієнтів, які отримували ліпідознижувальні препарати, або пацієнтів, що задовольняли одному з таких критеріїв: ХС ЛПНЩ ≥ 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) у пацієнтів з ІХС або її еквівалентами; ХС ЛПНЩ ≥ 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) у пацієнтів із ≥ 2 факторами і 10-річним ризиком 10-20%; або ХС ЛПНЩ ≥ 160 мг/дл (4,1 ммоль/л) у пацієнтів із ≤ 1 фактором ризику ССЗ або ≥ 2 факторами і 10-річним ризиком $< 10\%$.

Учасників випадковим чином розподіляли до однієї з трьох груп лікування: комбінована терапія (ВАЛ 160 мг + РЗВ 20 мг), валсартан (ВАЛ 160 мг + плацебо) або розувастатин (РЗВ 20 мг + плацебо).

Ефективність і безпеку оцінювали на 4-му та 8-му тижнях.

Результати

101 пацієнт завершив дослідження: 35 – у групі комбінованої терапії, 36 – у групі ВАЛ і 30 – у групі РЗВ. Більшість вихідних змінних не відрізнялися між групами. Середній ДАТ і середній рівень ХС ЛПНЩ у всіх учасників становили 93 ± 6 мм рт. ст. і 153 ± 28 мг/дл відповідно та були схожі між собою в усіх 3 групах (табл. 1).

	Комбінована терапія (n=43)	ВАЛ (n=41)	РЗВ (n=39)
Вік, роки	61,3±8,5	62,6±8,2	60,2±11,1
Чоловіки	27 (63)	27 (66)	31 (80)
Історія хвороби			
Цукровий діабет	5 (12)	7 (17)	8 (21)
АГ	37 (86)	39 (95)	34 (87)
Гіперліпідемія	36 (84)	33 (81)	31 (80)
ІХС	2 (5)	0 (0)	0 (0)
Індекс маси тіла, кг/м ²	25,2±2,4	25,5±3,4	25,5±3,1
ДАТ, мм рт. ст.	94±6	93±5	94±6
САТ, мм рт. ст.	147±11	153±11	150±12
Пульсовий тиск, мм рт. ст.	53,5±11,3	60±11,8	56,4±11
Глюкоза натще, мг/дл	109±26	103±12	111±24
АСК, мг/дл	14,8±4,5	16,5±4,3	15,7±4,2
Креатинін, мг/дл	0,9±0,2	0,9±0,2	0,9±0,2
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	81,9±20,3	85,7±20,7	83,1±18,2
Ліпідний профіль			
Загальний ХС, мг/дл	239±36	230±35	226±32
ТГ, мг/дл	186±76	155±64	186±120
ХС ЛПВЩ, мг/дл	48±9	49±10	49±11
ХС ЛПНЩ, мг/дл	156±30	154±29	144±25

Примітки. АСК – азот сечовини крові; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ТГ – тригліцериди; ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності.

	Комбінація (n=41)	ВАЛ (n=40)	РЗВ (n=35)	p*	p*
ДАТ, мм рт. ст.					
До	94±7	93±5	94±6		
Після	83±10	86±8	90±8		
Зміна	-11,2±7,1	-7,2±7,2	-3,6±6,5		
Зміна (МНК)	-11,1	-7,2	-3,6	0,02	<0,001
p**	<0,001	<0,001	0,002		
САТ, мм рт. ст.					
До	146±11	153±11	150±12		
Після	134±15	141±15	145±15		
Зміна	-12,5±11,2	-11,6±14,4	-5,2±13,2		
Зміна (МНК)	-13,2	-10,8	-4,9	0,42	0,006
p**	<0,001	<0,001	0,025		
ХС ЛПНЩ, мг/дл					
До	158±28	155±29	145±24		
Після	74±19	146±28	77±22		
% зміни	-53±12	-4±19	-46±16		
% зміни (МНК)	-52	-4	-47	<0,001	0,16
p**	<0,001	0,065	<0,001		

Примітки. *Порівняння між групами комбінованої терапії та ВАЛ. **Порівняння між групами комбінованої терапії та РЗВ. ***Порівняння в самій групі до та після лікування. МНК – метод найменших квадратів.

Результати на 8-му тижні наведені в таблиці 2. Зміни в ДАТ становили -11,1; -7,2 і -3,6 мм рт. ст. відповідно та були вищими в групі комбінованого лікування порівняно з лікуванням ВАЛ (p=0,02) і РЗВ окремо (p<0,001). Зміни в систолічному АТ (САТ) становили -13,2; -10,8 і -4,9 мм рт. ст. та були вищими в групі комбінованого лікування порівняно з лікуванням окремо РЗВ (p=0,006), але не ВАЛ (p=0,42) (рис. 1А). Відсоткові зміни ХС ЛПНЩ становили -52, -4 і -47% у групах відповідно та були більшими в групі комбінованого лікування порівняно з групою ВАЛ (p<0,001), але не з групою РЗВ (p=0,16).

Відсоткові зміни в рівні ХС ЛПНЩ становили -53±12% у групі комбінованої терапії та -46±16% – у групі РЗВ. Різниця між цими двома групами не досягла статистичної значущості (рис. 1Б). У групі ВАЛ рівень ХС ЛПНЩ після 8 тиж лікування істотно не змінювався (-4±19%; p=0,065) (табл. 2).

Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ після 4 і 8 тиж, наведена на рисунку 2А. На 8-му тижні частка пацієнтів, що досягли цільового АТ була вищою у групі комбінованої терапії, але показники, не досягли статистичної значущості (51,2 проти 35,0% відповідно; p=0,14).

Частка пацієнтів, яким вдалося досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ на 4-му й 8-му тижнях, представлені на рисунку 2Б. На 8-му тижні частка пацієнтів, що досягли цільових рівнів ХС ЛПНЩ, була трохи більшою, але не суттєво, в групі комбінованої терапії порівняно з групою РЗВ (100 проти 91,4% відповідно; p=0,09).

Більшість небажаних явищ (НЯ) були легкого ступеня тяжкості та зникли до завершення дослідження. НЯ, що могли бути пов'язані з досліджуваними препаратами, виникли в такій кількості пацієнтів: 1 – у групі комбінованої терапії (2,3%), 2 – у групі ВАЛ (4,9%) і 1 – у групі РЗВ (2,7%). В одного пацієнта в групі комбінованої терапії відзначено підвищення рівнів АЛТ та АСТ $> 3 \times$ ВМН на 8-му тижні, які пізніше повернулися до норми на етапі подальшого спостереження. Крім того, в групі ВАЛ в одного пацієнта зафіксовано підвищення рівня КК $> 3 \times$ ВМН на 8-му тижні, які пізніше повернулися до норми на етапі подальшого спостереження.

Обговорення

Комбінація ВАЛ 160 мг і РЗВ 20 мг знижувала ДАТ більше, ніж монотерапія ВАЛ 160 мг при оцінці на 8-му тижні лікування. Зниження САТ істотно не відрізнялося між двома групами. Зниження рівня ХС ЛПНЩ було подібним між групами комбінованої терапії та РЗВ. Частота досягнення цільових рівнів АТ і ХС ЛПНЩ була вищою в групі комбінованої терапії порівняно з обома групами монотерапії, але різниця не досягла статистичної значущості. Пацієнти добре переносили схеми лікування.

Отримані результати показали, що ця комбінація препаратів має адитивний ефект на зниження АТ і є прийнятним варіантом лікування для пацієнтів з АГ і гіперліпідемією.

Кілька раніше проведених досліджень показали, що статини приводили до істотного зниження АТ порівняно з плацебо в нелікованих пацієнтів з АГ [12, 20]. У Brisighella Heart Study вивчали вплив різних гіполіпідемічних варіантів лікування на АТ [21]: дієта з низьким умістом жиру, холестирамін, гемфіброзил або симвастатин. Після 5 років лікування зниження АТ було більшим при лікуванні симвастатином. Це дослідження показало, що статини можуть поліпшувати контроль АТ у пацієнтів, які одночасно мають гіперхолестеринемію та неконтрольовану АГ.

Ретроспективний аналіз показав, що вплив статинів на АТ був більш очевидним у пацієнтів, що отримували препарати з класу блокаторів ренін-ангіотензинової системи чи блокаторів кальцієвих каналів [11]. Утім, додаткові антигіпертензивні ефекти статинів є іноді непостійними. У нашому дослідженні додаткове зниження АТ відзначалося тільки для ДАТ, але не для САТ. Цілком імовірно, що трохи вищі вихідні показники САТ у групі ВАЛ могли вплинути на ці результати.

Попереднє дослідження показало, що статини демонструють антигіпертензивний ефект, особливо в пацієнтів із неконтрольованою гіпертензією. Відтак у нашому дослідженні комбінована терапія могла й не показати додаткового гіпотензивного ефекту на показники САТ, оскільки вихідний САТ був відносно низьким у групі комбінованої терапії, порівняно з групою ВАЛ.

Механізм, за яким статини впливають на АТ, поки що достеменно невідомий. Одним із можливих пояснень може

Продовження на стор. 4.

Ji-Yong Jang, Sang-Hak Lee, Byung Soo Kim, Hong Seog Seo, Woo-Shik Kim, Youngkeun Ahn і співавт.

Додаткові позитивні ефекти від поєднання валсартану з розувастатином при лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіперхолестеринемією

Продовження. Початок на стор. 3.

бути те, що антигіпертензивний ефект статинів стосується їхньої здатності запобігати гіпертрофії ниркових судин. Інше пояснення полягає в тому, що статини покращують ендотеліальну вазодилатацію [23], і цей ефект помітніший на тлі прийому вищих доз [24]. У пацієнтів із високим рівнем ХС крові може погіршуватись еластичність периферичних артерій, і це може впливати на АТ [25]. Статини покращують вазодилатаційну здатність і, можливо, підвищують еластичність артерій. Окрім того, експериментально доведено, що статини можуть сприяти підвищенню активності судинної синтази оксиду азоту [26]. Це може відігравати роль у модуляції тону периферичних судин незалежно від зниження рівнів ХС крові. Додатковим механізмом може бути здатність

статинів до пригнічення вазоконстрикційної та пресорної реакції на судинні агоністи, такі як ангіотензин II та норадреналін [27]. Цікаво, що все це може призвести до збільшення чутливості судинної стінки до вазодилатаційного ефекту ліків, таких як інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту чи БРА. Кілька нещодавно проведених досліджень показали, що комбінація препаратів, які блокують ренін-ангіотензинову систему, та статинів мала виражені судинні ефекти при АГ із дисліпідемією. Дослідження продемонстрували, що ця комбінація препаратів поліпшує судинну функцію [28, 29]. Наскільки нам відомо, це рандомізоване подвійне сліпе дослідження є першим дослідженням, в якому було

продемонстровано адитивний ефект комбінованої терапії ВАЛ і РЗВ на АТ. Оскільки ці два препарати, з огляду на наявні клінічні дані, нині широко призначаються, отримані нами дані ще раз підтверджують, що така комбінація є цілком обґрунтованим методом лікування. Питання про вивчення можливих механізмів, які зумовлюють адитивний ефект цих двох препаратів, виходить за рамки нашого дослідження. Майбутні дослідження з вивчення біологічних механізмів, таких як судинна функція, можливо, допоможуть зрозуміти отримані нами результати.

У цьому дослідженні було виявлено істотніше зниження АТ на тлі комбінованої терапії ВАЛ 160 мг і РЗВ 20 мг порівняно з монотерапією ВАЛ у дозі 160 мг, а також зрівняне зниження рівнів ХС ЛПНЩ на тлі терапії РЗВ у дозі 20 мг. Отримані результати показали, що комбінація цих двох препаратів може вважатися обґрунтованим методом лікування для пацієнтів з АГ і гіперліпідемією.

Список літератури знаходиться в редакції.

Korean Circ. J. 2015; 45 (3): 225-233.

Переклад з англ. **Олексія Терещенка**



Коментар спеціаліста



Завідувач кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Йосипович Жарінов:

– Ідея поєднаного використання антигіпертензивних препаратів у комбінації зі статинами ґрунтується на тому, що більшість пацієнтів з АГ у реальній клінічній практиці мають супутні фактори кардіоваскулярного ризику чи захворювання, що істотно збільшують ризик і зумовлюють потребу в призначенні статинів на додаток до антигіпертензивної терапії. Пацієнти, котрі мають ІХС, інше кардіоваскулярне захворювання атеросклеротичної природи чи цукровий діабет, окрім статинів мають приймати базисні засоби для лікування ІХС або цукрознижувальні препарати, тому використання фіксованих комбінацій у таких ситуаціях – це ефективний спосіб забезпечення прихильності до тривалого прийому життєво важливої терапії. Призначення фіксованої комбінації антигіпертензивного препарату та статину, безперечно, забезпечить підвищення прихильності пацієнтів до довгострокової статинотерапії.

Це особливо важливо з огляду на те, що прихильність до прийому статинів у нашій країні набагато нижча за прихильність до антигіпертензивного лікування.

При цьому, вирішуючи питання про призначення статину пацієнту з АГ, слід чітко розуміти, з якою метою планується проведення статинотерапії. У разі, коли показана вторинна кардіоваскулярна профілактика (за наявності ІХС, хвороби периферичних артерій), сумнівів у доцільності призначення статинів не має бути. Такі пацієнти належать до групи високого чи дуже високого ризику й потребують зниження ХС ЛПНЩ до цільового рівня $\leq 1,8$ ммоль/л та/або не менш як на >50% відповідно до європейських рекомендацій із лікування дисліпідемій (2016). Значно складніше визначитися щодо необхідності використання статинів у пацієнтів, які потребують первинної профілактики. Доцільність цього кроку очевидна, наприклад, при поєднанні АГ із вираженою дисліпідемією. Це досить поширена ситуація, й не випадково останнім часом у літературі використовують термін «ліпідензія», що позначає поєднання цих двох важливих факторів кардіоваскулярного ризику.

Крім того, велика потреба в застосуванні статинів із метою первинної профілактики існує в пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією. Не слід також забувати про такий маркер високого ризику, як візуалізація атеросклеротичних бляшок у брахіоцефальних артеріях – їх виявлення може свідчити про необхідність використання статинів. Під час ретельного обстеження та збору анамнезу можуть бути виявлені й інші маркери високого ризику, котрі можна використовувати як аргументи на користь призначення статинів, тому багато що залежить від уваги лікаря та правильного оцінювання ризиків. На мій погляд, новий полікомпонентний препарат Валарокс, що містить різні комбінації РЗВ (10 і 20 мг) та ВАЛ (80 і 160 мг), орієнтований насамперед на пацієнтів високого й дуже високого ризику, в яких особливо важливо забезпечити багатофакторну корекцію ризику та прихильність до тривалого лікування.

Поєднання різноманітних органопротекторних ефектів ВАЛ і антиатеросклеротичних властивостей РЗВ, який до того ж має численні плейотропні ефекти, дає змогу досягти головних цілей лікування таких пацієнтів – підвищення ефективності первинної та вторинної профілактики, зниження ризику розвитку тяжких кардіоваскулярних ускладнень і збільшення тривалості життя.

Коментар спеціаліста



Виконувач обов'язків завідувача відділу гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Лариса Анатоліївна Міщенко:

– Підвищений рівень АТ і гіперхолестеринемія є найвпливовішими та найпоширенішими факторами ризику серцево-судинних катастроф. Сьогодні існують переконливі свідчення на користь того, що вплив на обидва ці фактори сприяє істотнішому зниженню ризику серцево-судинних ускладнень (ССУ), ніж корекція рівня АТ або зниження ХС ЛПНЩ окремо. Одне з перших таких свідчень було отримано в ліпідній гілці дослідження ASCOT-LLA, де додавання статину до антигіпертензивної терапії призвело до зниження відносного ризику фатального та нефатального інсульту на 27% і фатального інфаркту міокарда й нефатальної ІХС на 36% у пацієнтів з АГ високого ризику ССУ. Результати нещодавно проведеного дослідження HOPE-3 засвідчили ефективність застосування комбінованої терапії антигіпертензивними препаратами та статинами в пацієнтів із помірним серцево-судинним

ризиком. Виявилось, що така стратегія сприяла 30% зменшенню відносного ризику ССУ порівняно з плацебо, натомість застосування лише антигіпертензивної терапії не чинило достовірного впливу на прогноз у цієї категорії пацієнтів.

Проте реалії клінічної практики дещо відрізняються від умов проведення дослідження. Зазвичай у дослідженнях пацієнти демонструють високий рівень прихильності до лікування, адже отримують ліки безкоштовно та перебувають під ретельним наглядом лікарів-дослідників. Саме проблема прихильності до лікування є сьогодні однією з найвагоміших перепон до ефективного контролю АТ і атерогенних фракцій ХС. Особливо гостро вона стосується статинотерапії, бо пацієнти не відчують істотного ефекту від цих ліків щодо свого самопочуття. Одним із методів поліпшення прихильності до статинотерапії є одночасне призначення статину з антигіпертензивними препаратами. У дослідженні R.H. Charman і співавт. (2003) було наочно продемонстровано, що одночасне призначення статину й антигіпертензивних ліків асоціюється з найвищим рівнем прихильності до лікування (38%) порівняно з ситуаціями, коли першим призначається статин (23%) або антигіпертензивний препарат (29%). Можливим поясненням цього феномену є те, що зниження АТ і пов'язане з ним суб'єктивне поліпшення самопочуття пацієнт відносить до дії всіх призначених водночас препаратів. Саме тому створення фіксованої комбінації антигіпертензивного препарату зі статином має сприяти поліпшенню прихильності до лікування статинами не тільки за рахунок власне зменшення кількості таблеток, а й завдяки вищеприписаному психологічному переносу. З іншого боку, при застосуванні фіксованої комбінації антигіпертензивного засобу та статину лікар може оцінювати прихильність до статинотерапії в динаміці без додаткових лабораторних аналізів, орієнтуючись на рівень АТ, який утримує пацієнт на тлі призначеної терапії.

Українські лікарі зможуть на власному досвіді переконавшись в усіх перевагах фіксованої комбінації антигіпертензивного та ліпідознижувального препаратів у зв'язку з появою в нашій країні інноваційного препарату Валарокс – поєднання найпопулярнішого БРА – валсартану та високоефективного статину – розувастатину.

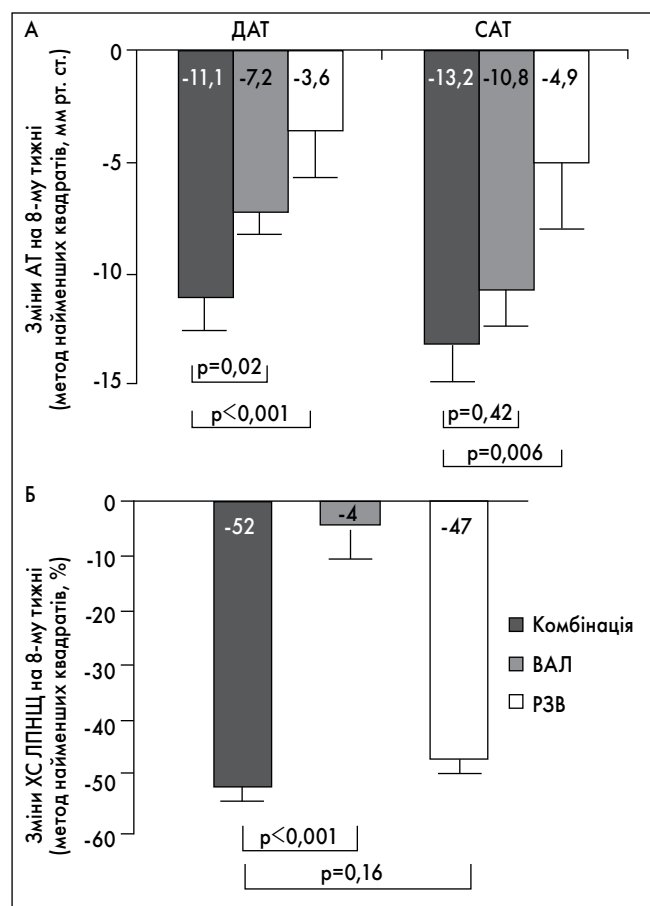


Рис. 1. Зміни АТ у групах комбінованої терапії та монотерапії ВАЛ на 8-му тижні (А). Відсоткові зміни ХС ЛПНЩ у групах комбінованої терапії та монотерапії РЗВ на 8-му тижні (Б)

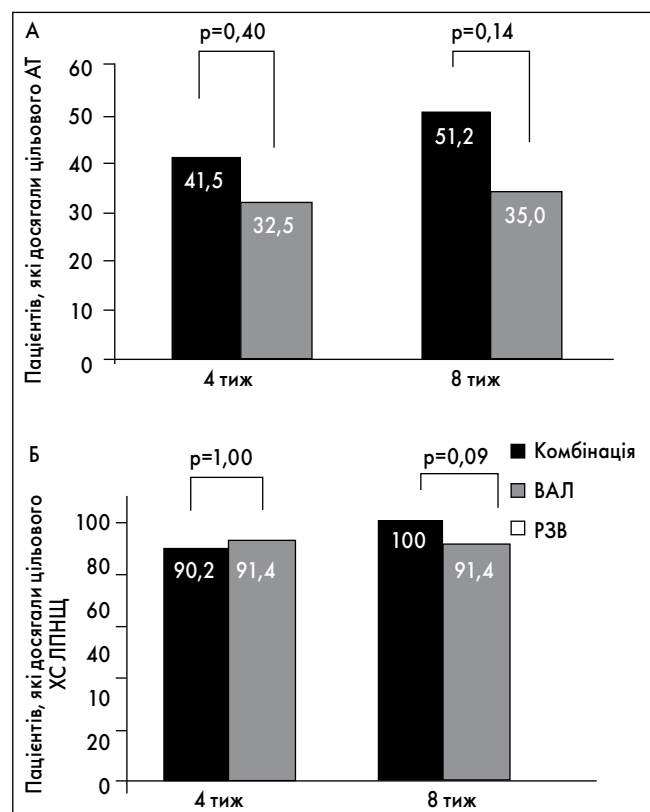
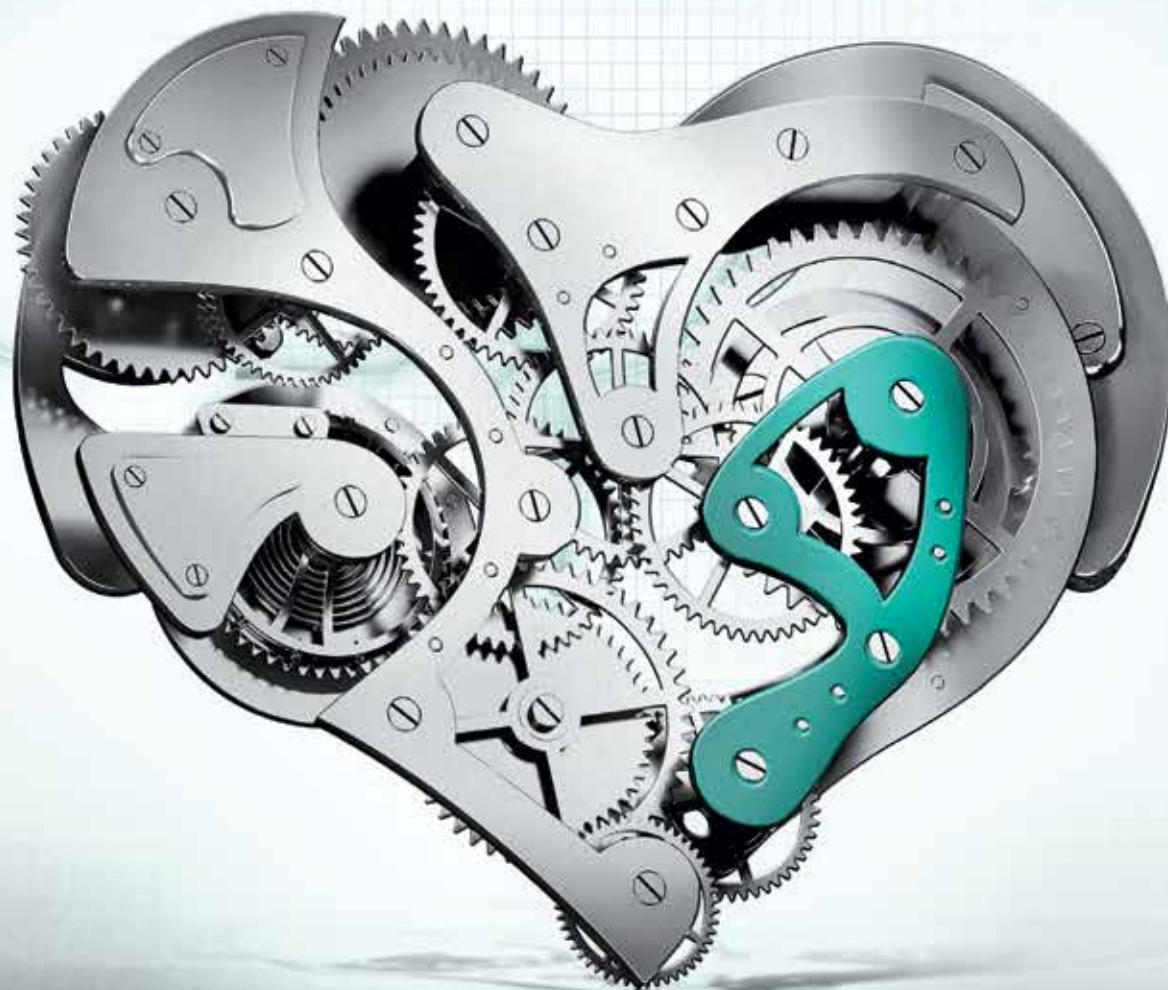


Рис. 2. Частка пацієнтів, які досягли цільових рівнів АТ відповідно до керівництва ESH/ESC (2003) (А). Частка пацієнтів, які досягли цільових показників ХС ЛПНЩ відповідно до керівництва NCEP-ATP III (2004) (Б)

Примітки. ESH/ESC – Європейське товариство з артеріальної гіпертензії та Європейське товариство кардіологів; NCEP-ATP – експертна група з лікування дорослих пацієнтів у рамках Національної освітньої програми з ХС.



Довіра препаратам КРКА — це довіра якості, ефективності та безпеки, що засновані на десятиріччях клінічних досліджень^{1,2}



РИТМ ПІД КОНТРОЛЕМ

БРАВАДИН[®]

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою 5 мг и 7,5 мг Івабрадин

Коротка інструкція для застосування препарату Бравадин:

Діюча речовина: івабрадин; 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 5 мг івабрадину, що еквівалентно 5,39 мг івабрадину гідрохлориду, або 7,5 мг івабрадину, що еквівалентно 8,085 мг івабрадину гідрохлориду. **Допоміжні речовини:** лактоза, магнію стеарат, крохмаль кукурудзяний, мальтодекстрин, кремнію діоксид колоїдний, гіпромелоза; плівкова оболонка: гіпромелоза, титану діоксид (E 171), тальк, пропіленгліколь, заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакологічна група.** Кардіологічні засоби. Інші кардіологічні засоби. Код АТХ С01ЕВ17. **Фармакологічні властивості.** Фармакологічні. Механізм дії. Івабрадин – це речовина, яка знижує частоту серцевих скорочень (ЧСС), діючи на водія ритму серця шляхом селективного та специфічного інгібування I_f-каналів, що контролює спонтанну діастолічну деполяризацію на рівні синусового вузла, регулюючи ЧСС. Івабрадин діє виключно на синусовий вузол та не впливає на внутрішньопередсердну, атріовентрикулярну і внутрішньопушпичкову провідність, швидкість міокарда і реполяризацію шлуночків. Івабрадин також може взаємодіяти з h-каналами сітківки ока, який схожий за структурою з f-каналами синусового вузла серця. **Фармакодинамічні ефекти.** Основною фармакодинамічною властивістю івабрадину є вибіркоче дозозалежне зниження ЧСС. Абсорбція та біодоступність. Після прийому івабрадин швидко та майже повністю всмоктується. При застосуванні натще максимальна концентрація (С_{max}) в плазмі крові досягається через 1 годину. Біодоступність івабрадину становить майже 40%, що зумовлено ефектом першого проходження через травний тракт і печінку. Препарат рекомендується приймати під час їди. **Метаболізм.** Івабрадин екстенсивно метаболізується в печінці та кишечнику шляхом окислення системою цитохрому Р450 3А4 (СYP3А4). Основним активним метаболітом івабрадину є його N-десметильований дериват (S18982), концентрація якого становить 40% від концентрації івабрадину гідрохлориду. **Висновок.** Основний період напіввиведення івабрадину становить 2 години, а ефективний період напіввиведення – 11 годин. Екскреція метаболітів відбувається однаковою мірою із сечею та калом. **Клінічні характеристики. Показання.** Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії. Івабрадин показаний для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця, нормальним синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥ 70 уд/хв. Препарат слід призначати пацієнтам, які мають протипоказання чи обмеження до застосування бета-адреноблокаторів; у комбінації з бета-адреноблокаторами пацієнтам, стан яких належно не контролюється при застосуванні оптимальної дози бета-адреноблокаторів. Лікування хронічної серцевої недостатності. Івабрадин показаний при хронічній серцевій недостатності II–IV класу (за класифікацією NYHA) із систолічною дисфункцією пацієнтам з синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥ 75 уд/хв у поєднанні зі стандартною терапією, включаючи терапію бета-блокаторами, або при протипоказанні чи поганій переносимості бета-блокаторів. **Протипоказання.** Гіперчувливість до діючої речовини або будь-яких допоміжних речовин. ЧСС у стані спокою < 70 уд/хв до початку лікування. Кардіогенний шок. Гострий інфаркт міокарда. Тяжка артеріальна гіпотензія (АД $< 90/50$ мм рт. Ст.). Тяжка печінкова недостатність. Синдром слабкості синусового вузла. Синоатріальна

блокада. Нестабільна або гостра серцева недостатність. Наявність у пацієнта штучного водія ритму (ЧСС контролюється виключно за допомогою штучного водія ритму). Нестабільна стенокардія. АВ-блокада III ступеня. Комбінація з інгібіторами Р450 3А4 сильної дії: протигрибкові препарати – похідні азолу (кетоназол, ітраконазол), макролідні антибіотики (klarитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), інгібітори ВІЛ- протеази (нелфінавір, ритонавір) і нефазодон. Вагітність, період годування груддю. Також протипоказано жінкам дітородного віку, які не застосовують належні заходи контрацепції. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Бравадин[®] призначають дорослим. Таблетки приймають перорально два рази на добу: вранці та ввечері під час їди. Таблетку препарату Бравадин[®] 5 мг можна розділити на рівні дози. Таблетка препарату Бравадин[®] 7,5 мг не підлягає поділу. **Побічні реакції.** Найчастіші побічні реакції івабрадину – зорові феномени (фосфен) та брадикардія – є дозозалежними та зумовлені його фармакологічним механізмом дії. Під час лікування можуть проявлятися нижчезазначені побічні реакції, які за частотою розподілені таким чином: дуже часто $\geq 1/10$ часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); невідомо (неможливо визначити за наявною інформацією). **З боку системи крові та лімфатичної системи.** Нечасто: еозинофілія. **З боку обміну речовин, метаболізму.** Нечасто: підвищення рівня сечової кислоти в плазмі крові. Неврологічні розлади. Часто: головний біль, зазвичай під час першого місяця лікування; запаморочення, ймовірно пов'язане з брадикардією. Нечасто: непритомність, вірогідно пов'язана з брадикардією. **З боку органів зору.** Дуже часто: зорові феномени (фосфен). Часто: розмитий зір. Нечасто: диплопія, порушення зору. **З боку органів слуху та вестибулярного апарату.** Нечасто: вертиго. Кардіальні порушення. Часто: брадикардія, АВ-блокада I ступеня (на ЕКГ – подовження інтервалу PQ), шлуночкова екстрасистолія, фібриляція передсердь. Нечасто: пальпітація, надшлуночкова екстрасистолія. Дуже рідко: АВ-блокада II та III ступеня, синдром слабкості синусового вузла. **З боку судин.** Часто: неконтрольований артеріальний тиск. Нечасто: артеріальна гіпотензія, вірогідно пов'язана з брадикардією. **З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:** Нечасто: диспное. **З боку шлунково-кишкового тракту.** Нечасто: нудота, закреп, діарея, біль в абдомінальній ділянці. **З боку шкіри і підшкірної клітковини.** Нечасто: ангіоневротичний набряк, висип. Рідко: еритема, свербіж, кропив'янка. **З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини.** Нечасто: м'язові спазми. **Загальні розлади.** Нечасто: астенія, вірогідно пов'язана з брадикардією; втома, вірогідно пов'язана з брадикардією. Рідко: нездужання, вірогідно пов'язане з брадикардією. **Дослідження.** Нечасто: підвищення рівня креатиніну в плазмі крові, подовження інтервалу QT на ЕКГ. Частота проявів побічних реакцій, виявлених за допомогою спонтанних повідомлень, розрахована за даними клінічних досліджень. **Термін придатності** 2 роки. **Умови зберігання.** Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 14 таблеток у блистері, по 2 або по 4 або по 6 блистерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** КРКА, д.д., Ново место, Словенія / KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Шмар'ешка cesta 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Посилання: 1. Annual Report 2014. Krka, d.d., Novo Mesto, 2015 (<http://www.krka.biz/en/>) 2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [editorial]. Krka Med Farm 2014; 26 (38).

ТОВ «КРКА УКРАЇНА» 01015, Україна, м.Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42, Тел.: +38044 354-26-68, факс: +38044 354-26-67, веб-сайт: www.krka.ua, ел. пошта: info.ua@krka.biz



Наші високі технології та знання для створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ

Функціональна діагностика:

звертаємося до підручника

О.Й. Жарінов, Ю.А. Іванів, В.О. Куць 45-48

Телмисартан в ліченні пацієнтів високого

и очень высокого риска: возможности,
доступные для всех

Н.Ю. Осовская, О.Л. Рековец 50-51

Оригинальные и генерические лекарства

в кардиологии: актуальные вопросы
взаимозаменяемости препаратов

биспролола

Н.В. Бездетко 56-57

Современное состояние

проблемы миокардитов

Д.В. Рябенко 62-63

Крістіан Барнард: стрибок у майбутнє,

що став легендою.....

64-65

Поддержание синусового ритма

при фибрилляции предсердий:

когда «борьба» обоснована?

О.С. Сычев 66

РЕВМАТОЛОГІЯ

Можливості хондропротекторної

терапії при остеоартриті

І.Ю. Головач 27

Вибір нестероїдних протизапальних

препаратів у пацієнтів

ревматологічного профілю

І.Ю. Головач 43-44

Базисная терапия остеоартрита:

от исследований к практическим

рекомендациям

И.Ю. Головач, С.А. Триполка 59

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Внесуставные сердечно-сосудистые

проявления анкилозирующего спондилита:

что важно для клинической практики

И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина 20-23

Неспецифічний аортоартеріт (хвороба Такаюсу)

та серцево-судинна система

Г.В. Мостбауер, М.Б. Джус 32-33, 36-37

Рак у пацієнтів с серцевої недостаточністю:

известные факты и пробелы в знаниях.....

52-54

ЕСО-2018: проблема ожирения

и действенные методики по борьбе

с лишним весом.....

60-61

Здоров'я України^{С R}
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому 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 у зручний для вас спосіб: 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 – 375 грн
- на 6 місяців – 750 грн
- на 12 місяців – 1500 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 – 340 грн,

на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія,
гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн,

на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія,
гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн,

на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія,
тиреологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн,

на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія,
нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 225 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія,
ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 510 грн,

на півріччя – 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія,
психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн,

на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Ппульмонологія,
алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн,

на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія,
травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн,

на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія,
нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 225 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.comwww.health-ua.com

www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

Клинические проявления атеросклероза в различных сосудистых бассейнах и их лечение

В настоящее время атеросклероз все раньше подводит человека к той критической черте, у которой начинается борьба за продление его жизни и улучшение ее качества. Начиная с этого момента очень многое зависит от того, насколько полно врач использовал все возможности для уменьшения ишемического повреждения органов и снижения риска развития тяжелых осложнений. Возможностям влияния на сосудистые факторы риска было посвящено заседание Киевского кардиологического общества, которое состоялось 20 марта в г. Киеве.



Научный руководитель отдела хронической сердечной недостаточности ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков рассмотрел

один из способов эффективной защиты миокарда от ишемического повреждения и улучшения качества жизни пациентов с атеросклеротическими поражениями различной локализации. Речь шла о применении препарата Милдронат® (АТ «Гриндекс», Латвия), который обеспечивает блокаду синтеза карнитина.

Карнитин – природная субстанция, сходная по своей структуре с витаминами группы В, – был впервые выделен из мышечной ткани в 1905 году. Известно, что карнитин частично поступает в организм с пищей, но гораздо более значительная его часть синтезируется в печени и почках из γ -бутиробетаина (ГББ) с помощью фермента ГББ-гидролазы. Карнитин распределяется в организме практически во все ткани, но наибольшая концентрация вещества определяется в мышцах (H. Seim et al., 2001).

Интерес исследователей к карнитину обусловлен его важной ролью в транспорте внутрь митохондрий длинноцепочечных жирных кислот (ЖК), где последние, подвергаясь окислению, служат источником энергии для мышечных клеток (Е.С. Северин, 2004). Это основной путь образования энергии в виде аденозинтрифосфата (АТФ) для мышц, в том числе и миокарда, и в нормальных условиях (при достаточном поступлении кислорода) он обеспечивает синтез 60–80% всего АТФ. Однако в условиях ишемии нарушается процесс удаления активированных ЖК из митохондрий, происходит их накопление, в связи с чем окисление ЖК для синтеза АТФ становится функционально невыгодным и опасным с позиции выживания кардиомиоцитов (Q. Liu et al., 2002; G. Lopaschuk et al., 2010). Парадоксально, но факт: в условиях недостатка кислорода жирнокислотный путь образования энергии становится доминирующим. Более того, одновременно активируется анаэробный гликолиз с образованием молочной кислоты в цитозоле кардиомиоцита (вне митохондрий) без участия кислорода. Данный механизм, который в нормальных условиях не имеет существенного значения в обеспечении энергией мышечных клеток, в условиях ишемии начинает играть отрицательную роль. В результате нарушения процессов производства/транспорта АТФ и накопления в митохондриях длинноцепочечных ЖК повреждаются важнейшие клеточные структуры и, если мы говорим об ишемии сердечной мышцы, происходит нарушение функции кардиомиоцитов. Последствия этого процесса с течением времени становятся необратимыми.

Очевидно, что ингибирование жирнокислотного пути синтеза АТФ и переключение на другой, энергетически более выгодный механизм образования энергии в условиях ишемии привели бы к оптимизации энергообеспечения кардиомиоцитов. В качестве такого альтернативного механизма следует рассматривать аэробный гликолиз, который является менее затратным с точки зрения использования кислорода. Аэробный гликолиз – синтез АТФ из углеводов (в основном глюкозы) путем превращения пирувата в ацетил-коэнзим А внутри митохондрии – снижает потребность в кислороде на 10–12% по сравнению с окислением длинноцепочечных ЖК.

Исходя из того что главным условием активации жирнокислотного пути является присутствие ЖК в митохондриях, очевиден и способ ингибирования данного механизма, а именно – уменьшение тканевой концентрации карнитина и ограничение возможности его использования для транспорта длинноцепочечных ЖК.

На сегодня единственным в мире фармакологическим агентом, угнетающим образование карнитина, является Милдронат®, синтезированный и предложенный в качестве терапевтического средства в 1980-е годы группой исследователей под руководством профессора И.Я. Калвиньша.

Механизм действия препарата Милдронат® связан с блокированием фермента ГББ-гидролазы и уменьшением концентрации карнитина в организме. Снижение тканевой концентрации карнитина обеспечивает ряд важнейших эффектов, благодаря которым лекарственному средству Милдронат® отводят сегодня особое место среди биорегуляторов.

Так, дефицит карнитина и связанное с ним ограничение поступления ЖК в митохондрии приводят к активации окисления глюкозы, что и обеспечивает антиишемический эффект препарата Милдронат® (T. Kizimoto et al., 1996; M. Dambrova et al., 2002).

Еще одним важным эффектом препарата Милдронат® является стимуляция синтеза оксида азота (NO) – ключевой молекулы, обеспечивающей нормальное функционирование сосудистой эндотелия и такие важные эффекты, как антиагрегантный, антипролиферативный, противовоспалительный, вазодилатирующий.

Эндотелий сосудов – «точка приложения» всех факторов кардиоваскулярного риска и место, где разыгрываются сосудистые катастрофы при разрыве атеросклеротических бляшек. В связи с этим данные исследований, свидетельствующие о способности препарата Милдронат® улучшать эндотелиальную функцию, не остаются без внимания. В частности, такие результаты были получены сотрудниками отдела хронической сердечной недостаточности ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско»

НАМН Украины и были доложены на Европейском конгрессе кардиологов в 2009 году. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) оценивали функцию эндотелия сосудов путем измерения поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) в плечевой артерии. Пациенты были рандомизированы на прием плацебо (физиологический раствор) и препарата Милдронат® в дозе 500 мг 2 р/сут. В процессе наблюдения у пациентов из группы плацебо эндотелий-зависимый вазодилататорный ответ практически не изменился, тогда как в группе приема препарата Милдронат® данный показатель увеличился почти в три раза (Л.Г. Воронков и соавт., 2009).

Следует отметить, что ПЗВД является одним из факторов, влияющих на прогноз у пациентов с ХСН; что подтверждают и результаты исследования D. Fisher и соавт. (2005), в котором 5-летняя выживаемость коррелировала с выраженностью эндотелий-зависимого вазодилататорного ответа.

Учитывая патогенетическую роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании и неблагоприятных исходах многих хронических сосудистых заболеваний, применение препарата Милдронат® можно рассматривать как дополнительную возможность влияния на их течение и прогноз.

Тот факт, что блокирование биосинтеза карнитина с помощью применения мельдония обеспечивает важные терапевтические эффекты, был неоднократно подтвержден в многочисленных клинических исследованиях. В одном из этих исследований продемонстрировано антиишемическое действие препарата Милдронат® у больных с тяжелой стенокардией, о чем свидетельствовали данные однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда. В этом исследовании Милдронат® назначали в дозе 500 мг 2 р/сут в течение 2 нед (И.В. Сергиенко и соавт., 2005).

Наиболее крупным исследованием, в котором изучали эффекты препарата Милдронат® у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), стало исследование MILLS II с участием 37 клинических центров. В данном исследовании присоединение препарата Милдронат® в дозе 500 мг 2 р/сут к стандартной терапии ИБС (β -блокатор, ацетилсалициловая кислота, статин, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) приводило к увеличению продолжительности физической нагрузки в сравнении с плацебо через 6–12 мес наблюдения (В.Я. Дзерве и соавт., 2011).

Эффекты препарата Милдронат® были изучены не только при ИБС, но и при ХСН – в этой области накоплено много как экспериментальных (G. Hayashi et al., 1994; T. Kizimoto et al., 1994; N. Asaka et al., 1998; M. Nakano et al., 1999; G. Hayashi et al., 2000), так и клинических данных (А.О. Недошивин и соавт., 1999; В. Дзерве и соавт., 2005; Р.С. Карпов и соавт., 2006;

И.В. Серженко и соавт., 2007; В.А. Визир и соавт., 2012).

В ряде исследований получены результаты, свидетельствующие об эффективности препарата Милдронат® в восстановлении функций головного мозга после инсульта (Б.В. Гайдар и соавт., 1989; С.М. Винничук, 1991; М.Ю. Максимова и соавт., 2008; B. Svable et al., 2011). Положительные результаты его применения при неврологических нарушениях, причиной которых является сосудистая патология, объясняются способностью стимулировать синтез NO, что обуславливает вазодилатацию и улучшение эндотелий-зависимого компонента регуляции церебрального кровотока.

Интересны также данные в области лечения сахарного диабета (СД): в эксперименте Милдронат® снижал уровни глюкозы и гликозилированного гемоглобина у животных со стрептозотоциновой моделью диабета (J. Sokolovska et al., 2011). В клиническом исследовании было продемонстрировано улучшение чувствительности тканей к инсулину и дополнительное снижение уровней глюкозы и гликозилированного гемоглобина у больных СД 2 типа на фоне длительного применения препарата Милдронат® (М.Е. Стаценко и соавт., 2008).

В последние годы обсуждается антиатерогенный потенциал препарата Милдронат®. Предполагается, что блокада синтеза карнитина способствует уменьшению образования триметиламинооксида – мощного провоспалительного и атерогенного фактора, который вырабатывается в процессе метаболизма карнитина в кишечнике под влиянием микробиоты. Интересно, что концентрация в плазме крови триметиламинооксида, как и карнитина, прямо коррелирует с риском развития сердечно-сосудистых событий (Z. Wang et al., 2011; W. Tang et al., 2013). Очевидно, что, существенно уменьшая пул карнитина, Милдронат® оказывает опосредованное влияние на атеросклеротический процесс. Например, установлено, что у крыс с генетической предрасположенностью к атеросклерозу терапия препаратом Милдронат® достоверно снижает размеры бляшек в аорте наряду со снижением в тканях концентрации L-карнитина (R. Viskerts et al., 2009).



Доцент кафедры неврологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук Татьяна Ивановна Насонова посвятила

свое выступление проблемам лечения пациентов с цереброваскулярными заболеваниями атеросклеротического происхождения.

Хроническое цереброваскулярное заболевание (ХЦВЗ) – широко распространенное состояние, которое рассматривается как хронически текущее сосудистое заболевание головного мозга, проявляющееся расстройством его функций (В.А. Парфенов, И.В. Дамулин, А.А. Скоромец). Кроме характерных признаков, выявляемых при проведении

магнітно-резонансної томографії (лейкоареозис, множинні лакуни і др.), ХЦВЗ проявляється умереними когнітивними розладами (нарушеннями пам'яті і інших вищих мозгових функцій), які виходять за рамки вікової норми, але не призводять до соціальної дезадаптації (І.С. Манякин, 2011). Независимими факторами значимого погіршення когнітивних функцій є недостатня фізична активність, депресія, артеріальна гіпертензія (АГ), СД (S. T. Dekosky et al., 2011; Y. C. Yeh et al., 2013).

Однак, незважаючи на визначення факторів ризику та наявності ефективних методів їх корекції (наприклад, антигіпертензивна, гіпоглікемічна терапія, прийом антидепресантів), забезпечення регресу когнітивного дефіциту залишається надзвичайно складною задачею.

В зв'язі з цим більше уваги в нинішній час віддається ще одному захворюванню, яке виділяють в межах ХЦВЗ і яке асоціюється з помітним погіршенням когнітивних функцій, – **хвороба малих судин головного мозку**. Це захворювання може бути пов'язане з віковими змінами, анатомічними особливостями, атеросклерозом, тривалим перебігом АГ і наявністю церебральної амилоїдної ангіопатії. Порушення малих судин може серйозно впливати на діяльність фронтальних і субкортикальних частин кори головного мозку і грати важливу роль у формуванні когнітивного дефіциту. Встановлено, що хвороба малих судин головного мозку асоціюється з удвоєнням ризику деменції і трікратним збільшенням ризику розвитку інсульту (S. Warlow et al., 2003; Z. Morris et al., 2009; S. DeBette et al., 2016). Сучасний підхід до ведення пацієнтів з ХЦВЗ (дисциркуляторної енцефалопатією) передбачає ефективне вплив на когнітивну і інші нервово-психічні функції, а також вторинну профілактику інсульту. Не менш важливою роллю належить немедикаментозній терапії, а саме – збільшенню фізичної та умовної активності. Так, фізична активність сприяє нейрогенезу в гіпокампі і неокортексі, підвищує нейрональну виживаність і посилює ангиогенез; умовна активність сприяє утворенню нових функціональних зв'язків в корі головного мозку за рахунок посилення нейрогенезу в зубчатій извилинці.

Що стосується медикаментозного лікування, то сьогодні при легких і умерених когнітивних порушеннях широко використовуються антиоксиданти, ноотропи, нейропротектори і метаболічні препарати. Останні сприяють нормалізації функціональної активності кори головного мозку і покращенню основних когнітивних функцій. **Значущою доказательною базою в цій області є препарат Милдронат®.**

В клінічних дослідженнях було встановлено, що Милдронат® покращує динаміку неврологічної симптоматики (зменшує головну біль, головкружіння, порушення сну, втомлюваність, емоційну лабільність) (З.А. Сусліна, 2005).

Многочисленні дослідження були присвячені вивченню ефектів препарату Милдронат® у пацієнтів, перенесених ішемічний інсульт (ІІ).

Так, в дослідженні, проведеному А.В. Савустьяненко і соавт. (2014), встановлено, що у пацієнтів з різними підтипами ІІ середньої та важкої ступеня тяжкості Милдронат® порівняно зі стандартною терапією покращує

показники мозкової гемодинаміки, позитивно впливаючи на швидкість кровотоку в внутрішній сонній, середній мозковій та позвоночній артеріях. Функціональний стан магістральних артерій голови в цьому дослідженні оцінювали за допомогою методів ультразвукової та транскраніальної доплерографії. Пацієнтам призначали Милдронат® в дозі 500 мг внутрішньо впродовж 10 днів з наступним переходом на пероральний прийом в той же дозі. Загальна тривалість курсу лікування становила 3 тижні.

В другому клінічному дослідженні Милдронат® покращував церебральну перфузію, за рахунок чого забезпечувалося підвищення загальної активності та темпа виконання завдань, покращення уваги, пам'яті та когнітивних функцій у пацієнтів після інсульту в ранньому восстановительному періоді (М.Ю. Максимова, 2009).

С.В. Котов і соавт. (2015) в своєму дослідженні показали, що застосування препарату Милдронат® сприяє підвищенню моторної активності, оцінюваної за модифікованою шкалою Рэнкіна, у пацієнтів з ІІ в каротидному басейні головного мозку. В цьому дослідженні пацієнти були рандомізовані в групу стандартної терапії та групу, в якій помімо базисного лікування отримували Милдронат® внутрішньо капельно по 10 мл 10% розчину впродовж 10 днів з переходом на пероральний прийом по 250 мг на протязі 2-3 тижнів.

В одному з клінічних досліджень були вивчені ефекти препарату Милдронат® у пацієнтів з дисциркуляторної енцефалопатією 2-3 ступеня, розвинутої після інсульту (І.В. Дамулін, Е.В. Кононенко і соавт., 2008). Встановлено, що Милдронат® покращує функції у таких хворих.

Згідно з даними рандомізованого порівняльного клінічного дослідження в паралельних групах, у літніх пацієнтів з АГ і когнітивним дефіцитом застосування препарату Милдронат® привело до покращення когнітивного статусу та зменшення проявів астеної. Милдронат® в цьому дослідженні призначали або для неперервного прийому на протязі 52 тижнів, або для курсової терапії (2 курси по 3 міс впродовж року). Для оцінки нейропсихологічних функцій використовували тести MMSE, Рейтана, Векслера, пробу на мовну активність, пам'ять та серійний рахунок, кінетичну пробу, шкалу MFI-20 (для оцінки вираженості астеної). **Було показано, що найкращий ефект досягається при прийомі препарату Милдронат® в дозі 1000 мг неперервним курсом (М.Е. Стаценко, С.В. Недогода, 2011).**

В ході обговорення доповіді прийшли до висновку, що блокада біосинтезу карнітину шляхом застосування оригінального енергометаболічного коректора Милдронат® – актуальне і перспективне напрямлення в сучасній клінічній медицині. Різноманітні ефекти препарату Милдронат®, продемонстровані в експериментальних та клінічних дослідженнях, свідчать про його цінність для визначення його ролі в ліченні не тільки захворювань, пов'язаних з атеросклерозом, але також СД, антрациклин-індукованої кардіоміопатії та інших захворювань.

Підготували Людмила Оніщук і Наталя Очеретяна

Медицина 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. Венцький**, 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. Глумчєр**, 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 сексолог 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 фармакологічної 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. Мостовий**, 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. Пасєнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворотнюк**, 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 фізичної та 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

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
ТОВ «Тематичний проєкт «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ Людмила Жданова
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР Наталя Очеретяна

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

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

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

Підписано до друку 20.09.2018 р.
Замовлення № Наклад 15 000 прим.

Свідоцтво KB № 14866-3837P від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37633

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.

Медицина газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Юридично підтверджений наклад.

ЕБРАНТИЛ

Урапідил — оригінальний альфа-блокатор з центральним механізмом дії

НАДІЙНИЙ КОНТРОЛЬ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

- Застосовується у терапії¹:
 - гіпертензивних кризів
 - тяжкого ступеня артеріальної гіпертензії
 - рефрактерної гіпертензії
- Не викликає рефлекторну тахікардію^{2,3}
- Капсули пролонгованої дії⁴:
 - забезпечують ефективний контроль артеріального тиску⁵
 - сприятливо впливають на ліпідний профіль і метаболізм глюкози^{6,7}



1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ебрантил, розчин для ін'єкцій, 5 мг/мл. 2. Dooley M., Goa K.L. Drugs; 56: 929–955, 1998. 3. Langtry H.D. et al., Drugs; 38: 900–40, 1989. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ебрантил, капсули пролонгованої дії тверді по 30 мг або 60 мг. 5. Spah F et al., Blood Pressure, 4 (suppl 3): 62–67, 1995. 6. Pattenier JW, von Heusinger FC. Effect of urapidil treatment on lipid metabolism in patients with hypertension. Royal Soc Med Int Congr Symp. 1992;196:61–67. 7. Oren S. et al., Journal of Human Hypertension 10, 123–127, 1996.

Склад: діюча речовина: urapidil; 1 мл розчину містить 5 мг урапідилу, що відповідає 5,47 мг урапідилу гідрохлориду; 1 капсула 30 мг містить 30 мг урапідилу, 1 капсула 60 мг містить 60 мг урапідилу. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Капсули пролонгованої дії тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антигіпертензивний засіб. Блокатори альфа-адренорецепторів. Код АТХ C02C A06. **Фармакологічні властивості.** Урапідил має центральний та периферичний механізми дії. На периферичному рівні урапідил блокує в основному постсинаптичні альфа-1-адренорецептори, таким чином пригнічуючи судинозвужувальну дію катехоламінів. На центральному рівні урапідил модулює активність центру регуляції кровообігу; що запобігає рефлекторному збільшенню тонуусу симпатичної нервової системи чи зниженню симпатичного тонуусу. Урапідил призводить до зниження систолічного та діастолічного тиску шляхом зниження периферичного опору. Частота серцевих скорочень залишається практично незмінною. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Розчин для ін'єкцій: Гіпертензивний криз. Тяжка або дуже тяжка ступінь артеріальної гіпертензії. Рефрактерна артеріальна гіпертензія. Контрольоване зниження артеріального тиску у разі його підвищення під час/або після хірургічної операції. Капсули: артеріальна гіпертензія. **Протипоказання.** Розчин для ін'єкцій: Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. Аортальний стеноз. Артеріовенозний шунт (за винятком пацієнтів із гемодинамічно незначним діалізним шунтом). Капсули: Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Нудота, запаморочення, головний біль. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Розчин для ін'єкцій: Такеда ГмБХ, Німеччина та Такеда Австрія ГмБХ, Австрія. Капсули: Такеда ГмБХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. Р. п. UA/9943/02/01, UA/9943/01/01, UA/9943/01/02.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Гипертензивный криз: как выбрать препарат для снижения давления и улучшить прогноз пациента?

По материалам научно-практической конференции «Медико-социальные аспекты артериальной гипертензии» (30 мая – 1 июня, г. Одесса)

Внедрение новых антигипертензивных препаратов и их фиксированных комбинаций позволило существенно снизить риск развития неотложных состояний, связанных с кризовыми повышениями артериального давления (АД). Тем не менее осложнения артериальной гипертензии (АГ) до сих пор остаются среди основных причин вызовов службы неотложной медицинской помощи и госпитализации.

На конференции, организованной в гостеприимной Одессе, одним из самых интересных было заседание, посвященное лечению гипертензивного криза. Ведущие украинские специалисты представили современную концепцию оказания помощи при кризе с учетом европейского опыта и отечественных реалий.



Член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко напомнил алгоритм действий врача при гипертензивном кризе и приоритеты выбора препаратов для снижения АД в острых ситуациях.

Определение и критерии

Гипертензивный криз – это внезапное значительное повышение АД от нормального или повышенного уровня, которое почти всегда сопровождается появлением или усилением расстройств со стороны органов-мишеней или вегетативной нервной системы.

В определении заложены три основных критерия криза:

- 1) внезапное начало;
- 2) индивидуально высокое АД (цифры могут отличаться у разных пациентов);
- 3) субъективное ощущение повышения АД (усиливаются головокружение, вегетативные и другие симптомы).

Бессимптомное повышение систолического АД (САД) ≥ 220 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 120 мм рт. ст. также следует классифицировать как гипертензивный криз.

На чем основывается выбор тактики ведения пациентов с подозрением на гипертензивный криз?

Если пациент не соответствует вышеперечисленным критериям, но АД повышено, следует провести коррекцию базисной терапии АГ или обследовать пациента как первичного и назначить терапию, если это не было сделано ранее, в соответствии с действующим клиническим протоколом «Артеріальна гіпертензія» (Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384). Нередки ситуации, когда пациент сообщает, что АД повышено уже два дня, и только на третий день он смог найти время, чтобы обратиться к врачу. Безусловно, такую ситуацию не следует расценивать как гипертензивный криз; пациента же необходимо обследовать, оценив сердечно-сосудистый риск, и откорректировать (назначить) лечение.

Если же пациент соответствует основным критериям гипертензивного криза, то подходы к лечению определяются уровнем АД; рисками, сопряженными с кризом; а также типом криза (осложненный или неосложненный).

Осложненные кризы характеризуются острым или прогрессирующим поражением органов-мишеней в виде:

- острой сердечной недостаточности – ОСН (отек легких) или декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН);
- острого нарушения мозгового кровообращения;
- острого коронарного синдрома (ОКС);
- внутричерепного кровоизлияния;
- эклампсии у беременных;
- острого расслоения аорты.

«Принципиально важно, что наличие признаков острого поражения органов-мишеней даже при относительно невысоком АД следует классифицировать как осложненный криз и принимать неотложные меры», – подчеркнул профессор А.Н. Пархоменко.

Осложненные кризы представляют прямую угрозу жизни. Пациента следует экстренно госпитализировать в профильное (кардиологическое или неврологическое) отделение интенсивной терапии.

При неосложненных кризах отсутствуют признаки острого поражения органов-мишеней. Кризовое повышение АД проявляется усилением или появлением таких симптомов, как головная боль, кардиалгия, тревожность, тремор, а также extrasystolii. Неосложненный криз представляет потенциальную угрозу для жизни. Пациенты с неосложненным кризом также нуждаются в неотложной помощи, но она может быть оказана и на уровне первичного звена.

Руководство к действию

На сегодня не существует отдельного европейского руководства, регламентирующего оказание помощи при гипертензивном кризе.

Пункты А.3.4.1-2 украинского клинического протокола «Артеріальна гіпертензія» определяют действия врача общей практики при неосложненном кризе. В отношении же осложненных кризов украинский протокол ссылается на консенсусный документ Ассоциации кардиологов Украины и Украинской ассоциации борьбы с инсультом по диагностике и лечению гипертензивных кризов (2011). Хотя этот документ носит рекомендательный характер и не имеет статуса клинического протокола, в нем хорошо обоснована лечебная тактика в зависимости от клинической ситуации, на фоне которой развивается криз.

Согласно украинским рекомендациям и унифицированному протоколу важнейшими задачами врача первого контакта являются оценка клинического состояния больного, риска развития жизнеугрожающих осложнений и обеспечение повторных измерений АД. Если признаков, указывающих на острое поражение органов-мишеней, нет (то есть криз клинически расценивается как неосложненный), рекомендуется постепенное, в течение нескольких часов, снижение АД до индивидуально приемлемого уровня. В приоритете – пероральные препараты: каптоприл, нифедипин, клонидин, пропранолол, фуросемид. Внутривенные (в/в) или сублингвальные формы в данной ситуации не рекомендуются в связи с непредсказуемостью гипотензивного эффекта. После купирования криза необходимо пересмотреть постоянную антигипертензивную терапию или назначить ее, если это не было сделано ранее.

При осложненном кризе тактика ведения пациента в условиях реанимации определяется конкретным осложнением. И, хотя при составлении консенсусного документа украинские эксперты отмечали дефицит качественных доказательных исследований применения тех или иных подходов, рекомендации хорошо обоснованы отличиями фармакодинамических характеристик препаратов и особенностями патофизиологии тех состояний, при которых они используются.

Для контролируемого снижения АД в ургентных ситуациях применяются только в/в препараты. На рисунках 1-5 представлены рекомендованные и не рекомендованные препараты, тактика в отношении снижения АД в разных ситуациях.

Профессор А.Н. Пархоменко прокомментировал каждую из них.

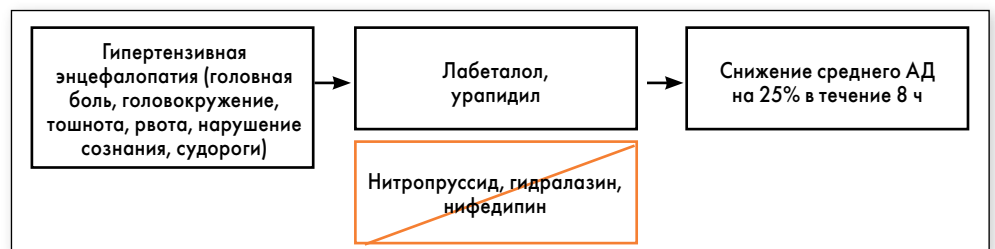


Рис. 1. Лечение гипертонического криза у пациентов с гипертензивной энцефалопатией

Адаптировано из: «Гіпертензивні кризи: діагностика та лікування» (Консенсус), 2012.

«Следует избегать резкого снижения АД у пациентов с гипертензивной энцефалопатией. При купировании криза у пожилых пациентов быстрое снижение давления чаще вызывает инсульты, чем его повышение, поскольку при этом происходит спазм мозговых сосудов и развивается парадоксальная ишемия».

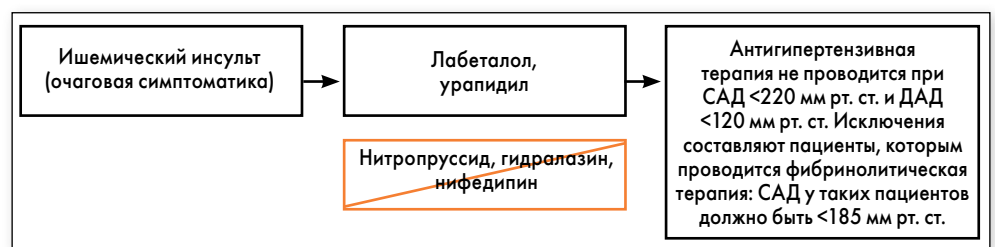


Рис. 2. Лечение гипертонического криза у пациентов с ишемическим инсультом

Адаптировано из: «Гіпертензивні кризи: діагностика та лікування» (Консенсус), 2012.

«Еще более осторожного подхода требует коррекция АД у пациентов с инсультом. У пациентов с ишемическим инсультом повышение АД является компенсаторным механизмом, направленным на поддержание перфузии мозга. В связи с этим резкое снижение АД не рекомендуется. Следует помнить, что симптоматика не позволяет отличить геморрагический инсульт от ишемического, тогда как тактика ведения пациентов при этом типе инсульта противоположная – АД необходимо снизить. Поэтому при подозрении на инсульт принципиально важно провести визуализирующее исследование мозга».

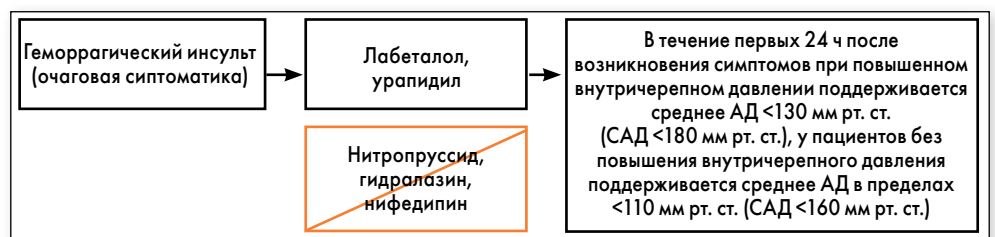


Рис. 3. Лечение гипертонического криза у пациентов с геморрагическим инсультом

Адаптировано из: «Гіпертензивні кризи: діагностика та лікування» (Консенсус), 2012.

«У пациентов с ОКС и повышенным АД часто бывает трудно определить, является ли это повышение первичным (причиной ОКС) или криз развился в ответ на острое нарушение коронарного кровообращения. Однако подходы к контролю АД в большинстве случаев одинаковы и определяются уровнем АД до появления симптомов и на момент оценки, наличием осложнений ОКС (чаще всего ОСН с отеком легких) и поражениями других органов-мишеней».

Продолжение на стр. 12.

Гипертензивный криз: как выбрать препарат для снижения давления и улучшить прогноз пациента?

Продолжение. Начало на стр. 11.

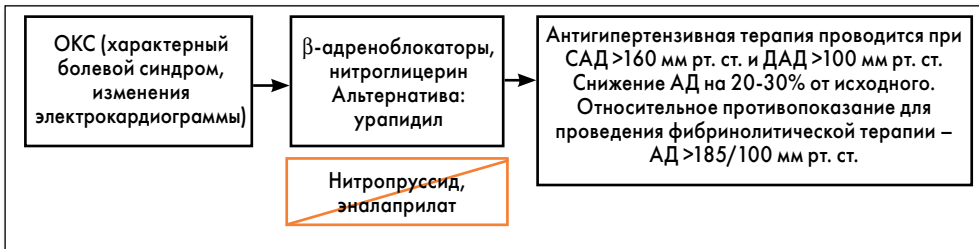


Рис. 4. Лечение гипертензивного криза у пациентов с ОКС

Адаптировано из: «Гипертензивні кризи: діагностика та лікування» (Консенсус), 2012.

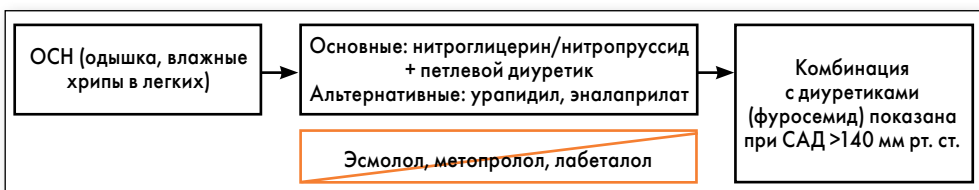


Рис. 5. Лечение гипертензивного криза у пациентов с ОЧН (отек легких)

Адаптировано из: «Гипертензивні кризи: діагностика та лікування» (Консенсус), 2012.

Препарат, который можно применять в любых ситуациях

Все препараты, рекомендованные для купирования гипертензивных кризов, имеют те или иные недостатки и ограничения к применению. Например, часто используемый в неотложной кардиологии нитроглицерин у пациентов с ОКС и кризом вызывает венозный стаз. В соответствии с консенсусом 2011 года для купирования гипертензивных кризов у больных с ОКС, ОЧН, а также в большинстве других ситуаций украинские эксперты рекомендуют в качестве альтернативы нитроглицерину применять урапидил.

Механизм действия урапидила

Урапидил – сосудорасширяющий препарат двойного действия:

- 1) блокатор периферических α -адренорецепторов;
- 2) стимулятор серотониновых 5HT_{1A}-рецепторов в продолговатом мозге.

Альфа-адреноблокада приводит к расширению сосудов, а стимуляция центральных серотониновых рецепторов уменьшает влияние симпатического отдела центральной нервной системы на сосуды основных органов-мишеней – мозга, сердца и почек. Этот двойной механизм действия объясняет, как урапидил обеспечивает управляемое снижение АД при отсутствии рефлекторной тахикардии и «обкрадывания» других сосудистых бассейнов.

Доказательная база урапидила

В зарубежных и отечественных клинических исследованиях установлено отсутствие рефлекторного повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и снижения почечного кровотока (что характерно для нитроглицерина и нитропруссида) у пациентов, которым для снижения АД вводили урапидил (W. Yang et al., 2015; А.Н. Пархоменко, О.И. Иркин, 2015). Кроме того, некоторые авторы сообщают об улучшении среднесрочных клинических исходов (табл. 1).

	Нитроглицерин (n=35)	Урапидил (n=37)
Повторная госпитализация, %	25,7	10,8
Сердечно-сосудистая смерть, %	2,85	0
Нефатальный инфаркт миокарда, %	8,57	2,7
Злокачественные аритмии, %	5,7	5,4
Кардиогенный шок, %	8,6	2,7

Обобщая клинические данные, полученные для урапидила и нитроглицерина, можно сформулировать следующие рекомендации:

«Используйте новую возможность легкого управления АД с помощью инфузии урапидила. Это не просто облегчает достижение контроля АД, но и повышает выживаемость больных после выписки из стационара. Не применяйте нитроглицерин у пациентов с дисфункцией почек, инсультом или энцефалопатией».

Способ применения урапидила

В украинской инструкции по применению урапидила рекомендуются две альтернативные схемы в/в введения (рис. 6). Для применения второй схемы необходим инфузomat. Урапидил начинает действовать через 2-5 мин после в/в введения; эффект – в течение 4-6 ч после окончания инфузии.

Рассказывая о собственном опыте применения урапидила, профессор А.Н. Пархоменко отметил, что при использовании инфузий у пациентов с осложненными кризами удается

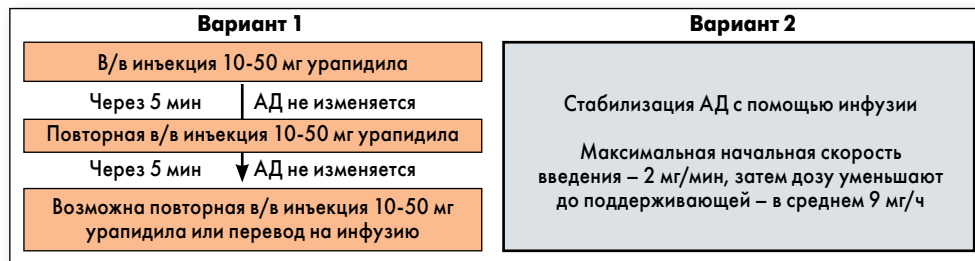


Рис. 6. Способы применения лекарственного средства Эбрантил (раствор для инъекций) с целью купирования гипертензивного криза

Примечание. Способы разведения препарата описаны в инструкции для медицинского применения лекарственного средства Эбрантил.

Адаптировано из: «Гипертензивні кризи: діагностика та лікування» (Консенсус), 2012.

стабилизировать АД в первые 36-48 ч. Доза урапидила подбирается индивидуально. Благодаря хорошей переносимости и минимальному перечню противопоказаний (повышенная чувствительность к компонентам препарата, аортальный стеноз, артериовенозный шунт) урапидил является оптимальным препаратом для купирования гипертензивного криза у многих пациентов с сопутствующими заболеваниями и толерантностью к вазодилляторам.



Не менее важному аспекту – практическому опыту применения урапидила (Эбрантила) у пациентов с резистентной АГ и коморбидными состояниями было посвящено выступление доктора медицинских наук, профессора Елены Акиндиновны Коваль (ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»).

Клинический случай

Пациент А., 67 лет, перенес не-Q-инфаркт миокарда на фоне гипертензивного криза (210/120 мм рт. ст.) и был в ургентном порядке стабилизирован. Стабилизация АД достигнута введением урапидила (Эбрантил) в/в двумя болюсами по 25 мг с продолжением инфузии на следующие сутки. После выписки принимал Эбрантил в таблетках по 30 мг 2 р/сут в составе комплексной антигипертензивной терапии. Однако вскоре в связи с отсутствием Эбрантила в аптеках* пациент перешел на доксазозин, который переносил хуже (слабость, головокружение). АД контролировалось плохо, поэтому часто менял терапию. Принимал бисопролол, диуретик, высокие дозы моксонидина (0,6-0,8 мг/сут), рекомендованные нефрологом. Не переносит антагонисты кальция из-за отеков.

В анамнезе: АГ более 20 лет, высокие цифры АД, несмотря на терапию (АГ почечного генеза – поликистоз обеих почек). Атерогенная дислипидемия, хроническое obstructивное заболевание легких II стадии, курит, повышенного питания, гиперплазия простаты, сахарный диабет 2 типа. Хроническая болезнь почек – ХБП (скорость клубочковой фильтрации, СКФ – 15-25 мл/мин).

Вскоре пациент снова поступил в кардиореанимацию с повышением АД до 230/125 мм рт. ст. Криз осложнился ОЧН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Стабилизация АД достигнута повторными болюсами и инфузиями фуросемида и урапидила. Повышена доза бисопролола до 10 мг/сут, усилена диуретическая терапия, снижена доза моксонидина (без ущерба для контроля АД), к схеме лечения добавлен блокатор рецепторов ангиотензина II, который можно применять при ХБП, – азилсартан (Эдарби) в дозе 40 мг/сут. На фоне терапии АД – 150-160/90-95 мм рт. ст., планируется гемодиализ с последующей пересадкой почки после стабилизации состояния. К перспективам, связанным с лечением, относится скептически.

Пациент проконсультирован в зарубежной клинике. После осмотра и дополнительного обследования в схеме терапии оставлен моксонидин в дозе 0,2 мг/сут, отменен азилсартан в связи с отсутствием опыта применения (но не в связи с противопоказаниями). Из-за отсутствия пероральной формы урапидил временно заменен на доксазозин по 2 мг/сут. По возвращении рекомендован обратный переход на урапидил 60 мг 1 р/сут** в составе комплексной терапии. Снижение дозы урапидила было обусловлено критическим снижением функции почек.

Комментируя клинический случай, профессор Е.А. Коваль обозначила несколько важных вопросов, которые должен был решить лечащий врач:

- Нужно ли и можно ли продолжать терапию тем препаратом, который контролировал АД после криза, то есть Эбрантилом, с учетом сопутствующих заболеваний?
- Не повредит ли назначение Эбрантила пациенту с тяжелой дисфункцией почек, находящемуся на гемодиализе?

Для того чтобы получить ответы на эти вопросы, были детально проанализированы и сопоставлены характеристики антигипертензивных препаратов второй линии, к которым относится и Эбрантил. На основании приведенных данных сделаны выводы о том, что для урапидила характерен ряд особых эффектов, которые отличают его от препаратов центрального действия, а именно:

- отсутствие значимого влияния на ЧСС;
- уменьшение преднагрузки и постнагрузки на миокард у пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца;
- снижение общего периферического сосудистого сопротивления;
- более выраженное снижение легочного сосудистого сопротивления по сравнению с системным сосудистым сопротивлением;
- увеличение почечного кровотока и снижение почечного сосудистого сопротивления у пациентов с гипертензией и нормальной почечной функцией.

Данное уникальное сочетание эффектов урапидила объясняет совместимость, а в ряде случаев даже дополнительную пользу при сопутствующих и фоновых заболеваниях, включая ОКС, СН (как острую, так и хроническую), obstructивное заболевание легких, заболевания периферических артерий и почек (табл. 2).

Профессор Е.А. Коваль отметила, что из всех сравниваемых препаратов только урапидил влияет на серотонинергические нейроны продолговатого мозга. Именно на этом уровне осуществляется связь механизмов регуляции сосудистого тонуса

*В настоящее время Эбрантил (капсулы пролонгированного действия) доступен в аптеках Украины. **Согласно инструкции по применению, Эбрантил (капсулы пролонгированного действия) может назначаться в следующих режимах:

• для постепенного снижения АД лечение начинать с дозы 30 мг 2 р/сут (2 капсулы препарата Эбрантил, капсулы по 30 мг/сут);

• для быстрого снижения АД лечение начинать с дозы 60 мг 2 р/сут (2 капсулы препарата Эбрантил, капсулы по 60 мг/сут);

• дозу можно постепенно адаптировать к индивидуальным потребностям. Диапазон поддерживающей дозы – 60-180 мг урапидила в сутки, общее количество необходимо разделить на 2 индивидуальные дозы.

в бассейнах трех органов-мишеней – мозга, почек и сердца. Урапидил равномерно уменьшает симпатическую стимуляцию этих органов и гармонизирует ее с парасимпатическим влиянием.

Известно, что блокаторы α_1 -адренорецепторов по сравнению с антигипертензивными препаратами I ряда (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, сартанами, антагонистами кальция и тем более диуретиками и β -адреноблокаторами) оказывают положительное влияние на углеводно-жировой обмен: повышают чувствительность тканей к инсулину, снижают уровни общего холестерина, триглицеридов. Это объясняет назначение моксонидина в рассматриваемом клиническом случае.

Однако урапидил также имеет убедительные доказательства эффективности и безопасности применения у пациентов с метаболическими расстройствами. По результатам исследования у пожилых пациентов с сахарным диабетом и резистентной АГ (W. Yang et al., 2014) авторы сделали вывод, что урапидил эффективен в снижении АД, хорошо переносится и может быть включен в первую линию терапии в подобных случаях. Согласно данным метаанализа, в течение 3 мес терапии урапидилом по схеме 60 мг 2 р/сут отмечено достоверное снижение уровней общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности и повышение – холестерина липопротеинов высокой плотности (Pattenie, von Heusinger, 1992).

Учитывая, что пациент А. перенес ОКС, полезными могут оказаться такие дополнительные свойства урапидила, как снижение активности фибриногена плазмы крови (A. Naenni, H. Lithell, 1996) и угнетение серотонин-зависимой агрегации тромбоцитов (J. Storck et al., 1990; J.G. Orrch et al., 1990).

Таким образом, в данном случае ступенчатая терапия урапидилом была назначена обоснованно.

Зарубежный опыт свидетельствует также об успешном применении Эбрантила при резистентной АГ. F. Rabbia и соавт. (Hypertension, 2016) описали случай применения пролонгированной в/в терапии урапидилом с переходом на пероральный прием при тяжелой АГ и неэффективной почечной денервации. Пациенту 45 лет с 7-летней историей безуспешного лечения АГ с кризовым течением (повышение АД до 240/150 мм рт. ст.) и недостаточной эффективностью пяти (!) антигипертензивных препаратов после неуспешной радиочастотной денервации почечных артерий был назначен урапидил (Эбрантил). После нескольких курсов 5-дневной инфузии Эбрантила в течение 6 мес прекратились случаи госпитализации по поводу гипертензивного криза и пациент был переведен на многокомпонентную пероральную терапию с включением Эбрантила, на фоне которой достигался контроль АД. В данном случае предпочтение было отдано урапидилу по сравнению с лабеталолом, эсмололом, эналаприлатом, нитропруссидом и никардипином в связи с минимальными побочными эффектами, возможностью длительного хранения раствора для инфузии в активном состоянии и ступенчатой терапии.

Опираясь на клинический опыт, можно утверждать, что из всех антигипертензивных препаратов второй линии урапидил (Эбрантил) в пероральной форме является оптимальным выбором для сохранения контроля АД у пациентов с резистентной АГ и коморбидными состояниями (включая ОКС и терминальную стадию ХБП).

В ходе обсуждения авторы докладов пришли к выводу, что урапидил (Эбрантил) является препаратом выбора во многих сложных ситуациях – как для купирования гипертензивного криза, так и для достижения контроля АД у пациентов, резистентных к антигипертензивной терапии. Многолетний клинический опыт применения урапидила и благоприятный профиль безопасности позволяют использовать его при различных сопутствующих заболеваниях у самых трудных больных.

Пока верстался номер

В августе этого года вышли в свет новые европейские рекомендации по ведению пациентов с АГ. В этом руководстве несколько расширен раздел, посвященный гипертензивным кризам. По-прежнему выделяется два варианта кризисного повышения АД – с острым поражением органов-мишеней, требующим срочной госпитализации, и без такового, когда требуется достичь контроля над АД в течение ближайших суток. Европейские эксперты с практической точки зрения обосновывают применение при кризах препаратов короткого действия, которые позволяют более точно титровать дозу в зависимости от реакции АД. В рекомендации включен перечень основных и альтернативных препаратов для снижения АД при различных вариантах течения криза. В качестве препаратов первой линии терапии рекомендованы нитроглицерин, короткодействующие β -адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов. В качестве альтернативы предлагается использовать урапидил, в частности при злокачественной гипертензии с или без острого поражения почек, при ОКС и остром кардиогенном отеке легких. Рекомендуемая схема применения урапидила: 12,5–25 мг в/в болюсно, 5–40 мг/ч в продолжительной инфузии.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Статья печатается при содействии ООО «Такеда Украина».

UA/EB/0918/0032

	Урапидил (Эбрантил)	Моксонидин	Клонидин
Синдром отмены	Нет	+/-	+++
Возможность ступенчатой терапии	√ (в/в и пероральная формы)	Нет	Нет
ОКС	√	Не исследован	Противопоказан
ОСН	√	Не исследован	Нет данных
ХСН	√	Противопоказан при систолической ХСН – повышает риск смерти*	Противопоказан
Почки	При значительном нарушении необходимо снизить дозу	При СКФ 30–60 мл/мин снизить дозу до 0,4 мг/сут	Нет данных
Периферический кровоток	√	Противопоказан при облитерирующем атеросклерозе, синдроме Рейно	Противопоказан при периферическом атеросклерозе
Беременность	Можно применять при эклампсии	Не показан / с осторожностью	Нет данных

Примечание. *По данным исследования MOXON (2004).

Раптова серцева смерть: сучасні можливості профілактики

24 вересня в м. Києві відбулася прес-конференція, присвячена проблемі раптової серцевої смерті (РСС) в Україні та сучасним можливостям її профілактики. В обговоренні основних питань стосовно запобігання виникненню випадків РСС узяли участь провідні вітчизняні фахівці в галузі кардіології та медицини невідкладних станів.

Директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), президент Асоціації кардіологів України, академік НАМН України, доктор медичних наук, професор Володимир Миколайович Коваленко наголосив на тому, що в структурі загальної смертності перше місце посідає саме смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ), яка в нашій державі відповідно до останніх статистичних даних становить 67%. Серед основних причин у структурі серцево-судинної смертності можна виділити гострий інфаркт міокарда, інсульт різної етіології, серцеву недостатність (СН), але при цьому вагоме місце посідають і хронічні форми ішемічної хвороби серця (ІХС). Саме вони є тим плацдармом, на основі якого розвиваються фатальні серцево-судинні події.

Слід зазначити, що рівень РСС є досить високим і в економічно розвинених країнах, тому це дуже актуальна та багатогранна проблема, котра потребує як оптимального комплаєнсу між населенням і лікарями, так і адекватної державної підтримки й забезпечення щодо організації навчання громадськості та впровадження нових технологій у медичну галузь.

Директор Центру екстреної медичної допомоги (ЕМД) та медицини катастроф м. Києва Анатолій Васильович Вершигора розповів про алгоритм дій у разі РСС.

Свідками РСС досить часто стають люди, що не мають медичної освіти, й, на жаль, лише одиниці можуть надати чітку інформацію під час виклику служби швидкої допомоги та надати первинну допомогу. Отже, дуже важливо, щоб якомога більше дорослих громадян уміли оцінити в цілому стан людини, що неприємно в громадському місці, й за необхідності зробити серцево-легеневу реанімацію до приїзду співробітників ЕМД. Особливо це стосується працівників громадського транспорту,

поліції, пожежної служби, котрі повинні мати базові знання щодо надання першої медичної допомоги в екстрених ситуаціях, у тому числі при РСС. У центрі ЕМД та медицини катастроф є навчально-тренувальні відділи, де проводяться тренінги щодо надання першої медичної допомоги для немедичного персоналу.

Звичайно, велике значення має небайдужість, відповідальність і власне бажання кожної людини навчитися надавати першу медичну допомогу.

У профілактиці РСС важливу роль відіграє також відповідальне ставлення до власного здоров'я та життя пацієнтів із ССЗ. Досі можна зустріти людей зрілого віку, котрі ніколи не міряли собі артеріальний тиск, ніколи не зверталися до лікаря, щоб зробити електрокардіограму, не замислювалися про власний серцево-судинний ризик, незважаючи на несприятливий сімейний анамнез і наявність серйозних чинників кардіоваскулярного ризику.

Треба зауважити, що в більшості випадків РСС розвивається в чоловіків працездатного віку, котрі раніше не скаржилися на своє здоров'я й ніколи не зверталися до лікаря. Тому важливо, щоб медичні працівники активніше проводили санітарно-просвітницьку роботу з населенням щодо чинників ризику РСС.

Президент Асоціації аритмологів України, керівник відділу порушень ритму серця ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук, професор Олег Сергійович Сичов зазначив, що вагомим чинником ризику РСС є різноманітні порушення ритму серця, а саме: шлуночкові аритмії та брадикардії, спричинені атріовентрикулярними блокадами. Ці порушення ритму не піддаються медикаментозному лікуванню й потребують хірургічного втручання, тобто імплантації кардіовертерів-дефібриляторів або кардіостимуляторів. Звичайно, такий метод лікування є досить високовартісним, тому необхідна постійна робота державних



програм для закупівлі цих пристроїв. Наразі інститут є учасником пілотного проекту, відповідно до якого бюджетним коштом здійснюється закупівля кардіовертерів-дефібриляторів, що дає можливість встановити їх безкоштовно тим пацієнтам, яким вони необхідні. З початку 2018 року в інституті штучні водії ритму імплантовано 70 пацієнтам. Загальна кількість кардіостимуляторів та кардіовертерів-дефібриляторів, імплантованих за цей період в Україні, становить близько 5,5 тис. Однак цей показник є приблизно в 5 разів нижчим, аніж, наприклад, у Польщі.

Президент Асоціації з невідкладної кардіології, керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук, професор Олександр Миколайович Пархоменко проаналізував можливості профілактики РСС із позиції лікаря-реаніматолога. Першим і важливим моментом у запобіганні РСС є мотивація самого пацієнта із ССЗ. Багато хворих, маючи всі чинники серцево-судинного ризику й обтяжений сімейний анамнез, продовжують вести нездоровий спосіб життя, не приймають призначену терапію та не бажають нічого змінювати. 40–50% пацієнтів, у яких виникла РСС, мали раніше ті чи інші скарги на стан здоров'я (дискомфорт у ділянці серця, незначну задишку тощо), але до лікаря не зверталися. 70% таких пацієнтів гинуть на догоспітальному етапі, а решта хворих госпіталізуються у відділення реанімації в дуже тяжкому стані.

Другим важливим моментом є виявлення пацієнтів із високим ризиком розвитку РСС (хронічні форми ІХС, СН у поєднанні з аритміями, тромбоз глибоких вен тощо) на етапі первинної медичної допомоги й направлення їх у високоспеціалізовані медичні установи.

Після завершення прес-конференції був проведений майстер-клас із кардіореанімації, орієнтований на людей без медичної освіти.

ЮПЕРІО дозволяє пацієнтам бути вдома, жити довше та почуватися краще^{1,2}

ЮПЕРІО — перший представник інноваційного класу БАРН^{3,4}, який змінив підходи до лікування ХСНзФВ завдяки:

- 20% зниженню ризику СС смерті або першої госпіталізації від ХСН vs еналаприлом⁵
- 21% зниженню ризику першої госпіталізації від ХСН vs еналаприлом⁵
- 20% зниженню ризику СС смерті vs еналаприлом⁵

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ЮПЕРІО

Важлива примітка: перед призначенням ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою містять сакубітріл і валсартан (у вигляді комплексу натрієвої солі сакубітрілу і валсартану):

1 таблетка 50 мг містить: 24,3 мг сакубітрілу і 25,7 мг валсартану;

1 таблетка 100 мг містить: 48,6 мг сакубітрілу і 51,4 мг валсартану;

1 таблетка 200 мг містить: 97,2 мг сакубітрілу і 102,8 мг валсартану.

Показання.

Лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Протипоказання:

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, одночасне застосування з інгібіторами АПФ. Юперіо можна приймати, якщо з моменту відміни інгібітора АПФ минуло не менше 36 годин. Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку при застосуванні інгібіторів АПФ або БРА, спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк. Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або пацієнтам з порушенням функції нирок (рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²). Порушення функції печінки тяжкого ступеня, біліарний цироз і холестаза. Другий і третій тримістр вагітності.

Дозування: початкова доза Юперіо — по 1 таблетці 100 мг 2 рази на добу. Дозу потрібно збільшити вдвічі через 2–4 тижні прийому таким чином, щоб доза становила одну таблетку 200 мг два рази на добу за умови доброї переносимості пацієнтом.

Особливі групи пацієнтів: для пацієнтів з помірним порушенням функції нирок рекомендується початкова доза 50 мг два рази на добу (рШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м²). Пацієнти з помірним порушенням функції печінки (клас В за класифікацією Чайлда–П'ю) або з показниками АСТ/АЛТ, в два рази вищими верхньої межі норми Юперіо рекомендовані у початковій дозі 50 мг 2 рази на добу. Пацієнтам літнього віку дозування визначають з урахуванням функції нирок.

Вагітність і годування груддю: застосування протипоказане у другому і третьому триместрі вагітності, не рекомендовані до застосування під час першого триместру вагітності та під час годування груддю.

Небажані явища: дуже часто ($\geq 1/10$) гіперкаліємія, порушення функції нирок. Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) анемія, гіпокаліємія, гіпоглікемія, запаморочення, головний біль, непритомність (синкопе), вертиго, ортостатична гіпотензія, кашель, діарея, нудота, гастрит ниркова недостатність, стомлюваність, астенія. Нечасто ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$) гіперчутливість, постуральне запаморочення, свербіж, висип, ангіоневротичний набряк*.

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 11.05.2018 № 908.

Реєстраційне посвідчення № UA/16691/01/01; UA/16691/01/02; UA/16691/01/03.

БАРН — блокатори ангіотензинових рецепторів першого типу і неприлізину; ХСНзФВ — хронічна серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; ХСН — хронічна серцева недостатність; СС — серцево-судинних; vs — в порівнянні.

Література: 1. McMurray JJV et al. Eur Heart J. 2012;33(14):1787-1847. 2. Maggioni AP et al, Eur J Heart Fail. 2013;15(7):808-817. 3. Vardeny O, et al. JACC Heart Fail. 2014;2(6):663-670. 4. Інструкція з медичного застосування препарату Юперіо: наказ МОЗ України № 908 від 11.05.2018, Р. П.: № UA/16691/01/01, № UA/16691/01/02, № UA/16691/01/03. 5. McMurray JJV et al. NEJM. 2014; 371(11):993-1004.

Дана інформація призначена для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Дана інформація може бути передана особисто зареєстрованим/ідентифікованим спеціалістам сфери охорони здоров'я шляхом розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також шляхом розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Розповсюдження даної інформації будь-якими іншими способами, які надають доступ до неї невизначеному колу осіб, забороняється.

 **NOVARTIS**

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні.
Адреса: 04073, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г);
Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

 **Юперіо**
сакубітріл/валсартан

ЧИМ РАНІШЕ, ТИМ КРАЩЕ

Сакубітріл/валсартан порівняно з еналаприлом при серцевій недостатності

Протягом 25 років після отримання результатів двох рандомізованих контрольованих досліджень, які свідчили про зниження ризику смерті в пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) за рахунок прийому еналаприлу, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) використовували як базову терапію в таких хворих. У пацієнтів зі слабо чи помірно вираженими клінічними проявами СН прийом еналаприлу забезпечував зниження відносного ризику (ВР) смерті на 16%. Вплив прийому блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) на смертність був не настільки однозначним, а отже, використання препаратів, що належать до цього класу, насамперед рекомендували хворим, у яких прийом ІАПФ призводив до розвитку несприятливих побічних ефектів (передусім кашлю).

У ході наступних досліджень були отримані дані про те, що додавання β -блокаторів і антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів до ІАПФ зумовлює додаткове зниження ВР смерті на 30-35 і 22-30% відповідно.

Неприлізин – це нейтральна ендопептидаза, котра руйнує кілька ендогенних вазоактивних пептидів, зокрема натрійуретичний пептид (НУП), брадикінін і адреномедулін. Пригнічення неприлізину спричиняє підвищення концентрації цих речовин, що протидіє надмірній активації нейрогуморальних систем, які беруть участь у розвитку вазоконстрикції, затримки натрію й патологічному ремоделюванні серця. В експериментальних моделях на тваринах поєднане пригнічення ренін-ангіотензинової системи та неприлізину було ефективнішим, аніж їх ізольоване пригнічення, але в ході виконання клінічних досліджень одночасне застосування ІАПФ та інгібітора неприлізину супроводжувалося розвитком важкого ангіоневротичного набряку.

Комбінований препарат LCZ696, що складається з інгібітора неприлізину сакубітрілу (АНУ377) і БРА валсартану, був розроблений для мінімізації ризику розвитку важкого ангіоневротичного набряку. В ході невеликих досліджень, які включали хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) або СН зі збереженою ФВ ЛШ, застосування LCZ696 забезпечувало більш виражений вплив на гемодинаміку, а також на активність нейрогуморальних систем порівняно з ізольованим прийомом БРА.

Метою дослідження PARADIGM-HF було перевірити гіпотезу про те, що застосування LCZ696 порівняно з прийомом ІАПФ еналаприлу ефективніше впливатиме на частоту розвитку ускладнень і смертність хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) і зниженою ФВ ЛШ.

Методи

PARADIGM-HF – міжнародне багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з паралельними групами. У дослідження включали пацієнтів віком 18 років або старше із СН II-IV функціонального класу за класифікацією NYHA, ФВ ЛШ $\leq 40\%$ (згідно з поправками до протоколу від грудня 2010 року, для включення в дослідження ФВ ЛШ мала становити $\geq 35\%$). Окрім того, для включення в дослідження було потрібно, щоб рівень мозкового НУП (МНУП) становив не менш як 150 пкг/мл (або N-кінцевого попередника МНУП – N-ПМНУП – не менш як 600 пкг/мл) чи не менш як 100 пкг/мл (N-ПМНУП – не менш як 400 пкг/мл) у разі госпіталізації з приводу погіршення СН протягом попередніх 12 міс. У дослідження можна було включати пацієнтів, які приймали будь-яку дозу ІАПФ або БРА, але протягом не менш як 4 тиж до першого обстеження було потрібно, щоб хворі приймали стабільну дозу β -блокатора та ІАПФ (або БРА), котра мала бути еквівалентною ≥ 10 мг еналаприлу. Критерії виключення: артеріальна гіпотензія з клінічними проявами; рівень систолічного артеріального тиску < 100 мм рт. ст. при першому обстеженні чи < 95 мм рт. ст. при рандомізації; розрахована швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) < 30 мл/хв на $1,73$ м² площі поверхні тіла чи зниження рШКФ більш ніж на 25% (згідно з поправками до протоколу, більш ніж на 35%) у період між першим обстеженням і рандомізацією; концентрація калію в крові $> 5,2$ ммоль/л за даними першого обстеження (чи $> 5,4$ ммоль/л при рандомізації); ангіоневротичний набряк або несприятливі побічні реакції на ІАПФ або БРА в анамнезі.

Пацієнтів переводили з прийому ІАПФ або БРА, котрі вони отримували до початку дослідження, на прийом еналаприлу в дозі 10 мг 2 рази на добу протягом 2 тиж. За відсутності несприятливих побічних ефектів після завершення цього вступного періоду з прийомом еналаприлу хворих переводили на прийом LCZ696 іше протягом 4-6 тиж (у початковій дозі 100 мг 2 рази на добу з подальшим збільшенням дози до 200 мг 2 рази на добу) (1 таблетка препарату LCZ696 містила БРА в дозі, еквівалентній 160 мг валсартану).

Пацієнтів, у яких під час вступного періоду були відсутні несприятливі побічні ефекти на тлі застосування цільових доз кожного з досліджуваних препаратів, рандомізували у співвідношенні 1:1 для прийому еналаприлу (10 мг 2 рази на добу) або LCZ696 (200 мг 2 рази на добу) з використанням подвійного сліпого методу. Протягом перших 4 міс пацієнтів обстежували кожні 2-8 тиж, а потім кожні 4 міс.

Первинною кінцевою точкою був комбінований показник смертності від ускладнень серцево-судинних захворювань (ССЗ) і частоти першої госпіталізації з приводу погіршення СН. Вторинними кінцевими точками були загальна смертність, зміни оцінки за сумарною клінічною шкалою анкети KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; діапазон оцінок – від 0 до 100 балів; вища оцінка відповідає менш вираженим симптомам фізичних обмежень унаслідок СН) протягом перших 8 міс спостереження, тривалість періоду до розвитку першого епізоду фібриляції передсердь, а також тривалість періоду між рандомізацією й розвитком першого зниження функції нирок.

Результати

Із 8 грудня 2009 року по 23 листопада 2012-го для виконання вступного періоду в 1043 центрах, розташованих у 47 країнах, у цілому було включено 10521 пацієнта. З них 2079 не задовольняли критеріям, які були потрібні для рандомізації, а 43 пацієнти були рандомізовані помилково чи включені в дослідних центрах, які були закриті через істотні відхилення від стандартів Належної клінічної практики (Good Clinical Practice); дані про таких хворих були проспективно виключені з усіх видів аналізів до завершення дослідження. Отже, до груп прийому LCZ696 і еналаприлу були включені 4187 і 4212 пацієнтів відповідно.

За вихідними клініко-демографічними характеристиками групи були подібними. Більшість пацієнтів отримували фармакотерапію, рекомендовану для лікування ХСН.

За винятком померлих хворих достроково припинили прийом досліджуваного препарату в групі LCZ696 і групі еналаприлу 17,8 та 19,8% пацієнтів відповідно ($p=0,02$). За даними останньої оцінки, середня добова доза досліджуваного препарату в групі LCZ696 і групі еналаприлу становила 375 ± 71 та $18,9 \pm 3,4$ мг відповідно.

Медіана тривалості спостереження досягла 27 міс за відсутності статистично значущих відмінностей між групами. Несприятливі наслідки, включені в первинну кінцеву точку, в групі LCZ696 і групі еналаприлу розвинулись у 21,8 та 26,5% хворих відповідно (ВР 0,80; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,73-0,87; $p<0,001$; $p=2,0 \times 10^{-7}$) (рис., А). Статистично значущі відмінності між групами, що свідчать про переваги прийому LCZ696 порівняно з еналаприлом, відзначалися в ранні терміни після початку дослідження та в ході виконання кожного проміжного аналізу.

У цілому в групі LCZ696 і групі еналаприлу від ускладнень ССЗ померли 13,3 та 16,5% пацієнтів відповідно (ВР 0,80; 95% ДІ 0,71-0,89; $p<0,001$) (рис., Б). У групі LCZ696 і групі еналаприлу були госпіталізовані з приводу погіршення СН 12,8 та 15,6% хворих відповідно (ВР 0,79; 95% ДІ 0,71-0,89; $p<0,001$) (рис., В). Показник NNT (кількість пацієнтів, яким необхідно призначити лікування для запобігання одній події, включеної в первинну кінцеву точку) становив 21 і 32 відповідно.

Загальна смертність у групі LCZ696 і групі еналаприлу становила 17 та 19,8% відповідно (ВР 0,84; 95% ДІ 0,76-0,93; $p<0,001$) (рис., Г). Перевага LCZ696 над еналаприлом відзначалася в усіх підгрупах пацієнтів.

Середні зміни за сумарною клінічною шкалою анкети KCCQ протягом 8 міс у групі LCZ696 і групі еналаприлу досягали 2,99 та 4,63 бала (відмінність між групами – 1,64 бала; $p=0,001$).

У ході дослідження вперше фібриляція передсердь у групі LCZ696 і групі еналаприлу розвинулась у 84 і 83 хворих відповідно ($p=0,84$). Загалом погіршення функції нирок відповідно до критеріїв, визначених протоколом, у групі

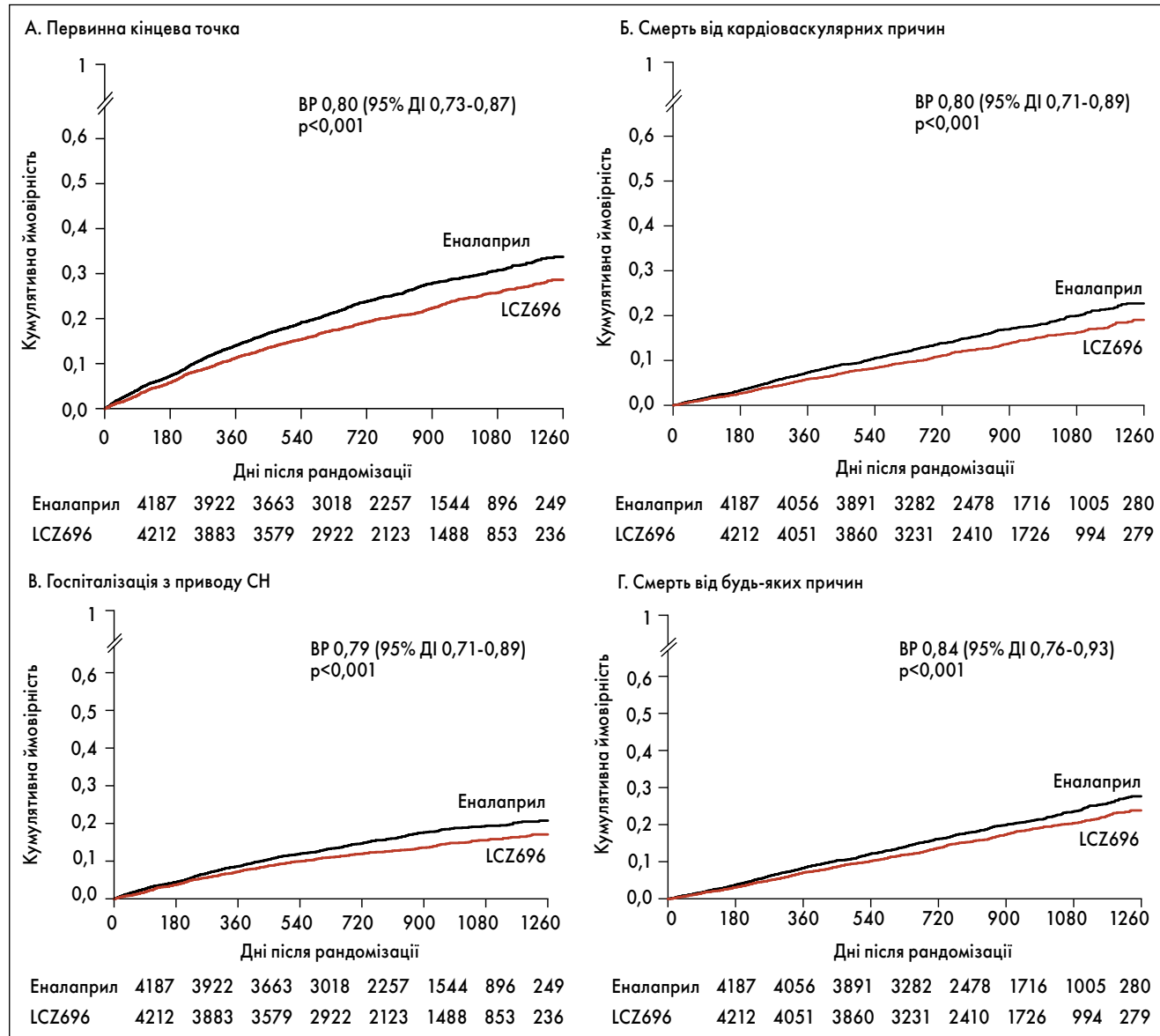


Рис. Основні результати дослідження PARADIGM-HF

Продовження на стор. 16.

Сакубітріл/валсартан порівняно з еналаприлом при серцевій недостатності

Продовження. Початок на стор. 15.

LCZ696 і групі еналаприлу відзначались у 108 та 94 хворих відповідно ($p=0,28$), причому прогресування хвороби нирок до термінальної стадії ниркової недостатності спостерігалось у 8 та 16 хворих відповідно ($p=0,11$).

У цілому менше число хворих у групі LCZ696 порівняно з групою еналаприлу припинили прийом досліджуваного препарату через розвиток небажаних подій (10,7 та 12,3% відповідно; $p=0,03$) або внаслідок порушення функції нирок (0,7 та 1,4% відповідно; $p=0,002$). Середній рівень систолічного артеріального тиску через 8 міс після рандомізації в групі LCZ696 був на $3,2 \pm 0,4$ мм рт. ст. нижче, ніж у групі еналаприлу ($p < 0,001$). Через 8 міс після рандомізації не відзначалося статистично значущих відмінностей між групами зі зміни частоти серцевих скорочень або концентрації креатиніну в крові. Випадки розвитку ангіоневротичного набряку були підтвержені в групі LCZ696 і групі еналаприлу в 19 та 10 хворих відповідно ($p=0,13$). У жодному випадку не розвивалися порушення прохідності дихальних шляхів, а також не було потреби в механічних втручаннях із метою відновлення їх прохідності.

Обговорення

У ході дослідження PARADIGM-HF у пацієнтів із ХСН і зниженою ФВ ЛШ були отримані дані про те, що одночасне пригнічення рецепторів ангіотензину II та не-прилізину за допомогою препарату LCZ696 було ефективнішим для зниження ризику смерті від ускладнень ССЗ і частоти госпіталізацій із приводу погіршення СН порівняно з прийомом ІАПФ еналаприлу. Застосування LCZ696 було також ефективнішим порівняно з еналаприлом у зниженні ризику смерті від будь-якої причини, а також у зменшенні вираженості клінічних проявів СН і пов'язаних із нею фізичних обмежень. Перевага LCZ696 порівняно з ІАПФ була як статистично, так і клінічно високо значущою, особливо з огляду на те, що еналаприл застосовували в дозі, використання якої порівняно з плацебо зумовлювало зниження смертності. Слід зазначити, що переваги прийому LCZ696 ставали

виразними вже в ранні терміни після початку дослідження, а також відзначались у хворих, які застосовували інші препарати, для котрих доведено позитивний вплив на виживаність при СН (β -блокатори й антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів). Причому зниження смертності від ускладнень ССЗ було стійким у всіх аналізованих підгрупах пацієнтів із певними характеристиками.

Середня доза еналаприлу в дослідженні PARADIGM-HF (18,9 мг на добу) була вищою чи схожою з дозами, що використовували в двох рандомізованих контрольованих дослідженнях, результати яких свідчили про поліпшення виживаності хворих зі слабко вираженими чи тяжкими клінічними проявами СН (16,6 та 18,4 мг відповідно).

У попередніх дослідженнях за участю пацієнтів із СН було відзначено відсутність статистично значущих відмінностей за частотою розвитку несприятливих клінічних подій між групою застосування еналаприлу та групою прийому омапатрилату (препарату, що пригнічує АПФ, не-прилізін і амінопептидазу Р). Однак у ході виконання дослідження OVERTURE омапатрилат застосовували 1 раз на добу (тобто так, як застосовують цей препарат при АГ), попри те що його фармакологічні переваги порівняно з еналаприлом у хворих на СН не зберігались при 24-годинному інтервалі дозування. Це стало підставою для призначення LCZ696 2 рази на добу в цьому дослідженні у хворих на СН, незважаючи на наявні дані про ефективність прийому 1 раз на добу у хворих на АГ.

У групі LCZ696 порівняно з групою еналаприлу менше хворих припинили прийом досліджуваного препарату через розвиток небажаних подій. У зв'язку з більш вираженою судинорозширювальною дією застосування LCZ696 супроводжувалося вищою частотою розвитку артеріальної гіпотензії з клінічними проявами, але не відзначалося збільшення частоти стійкого припинення прийому препарату через розвиток побічних ефектів, імовірно зумовлених артеріальною гіпотензією.

Незважаючи на те що більш виражена гіпотензивна дія LCZ696 теоретично могла призводити до погіршення перфузії нирок, частота клінічно значущого збільшення концентрації креатиніну в крові та припинення прийому

препарату внаслідок погіршення функції нирок у групі LCZ696 була меншою, ніж у групі еналаприлу. Такий вплив прийому LCZ696 на функцію нирок збігається з ефектами, котрі відзначалися в ході експериментальних досліджень, а також із даними, отриманими в ранніх дослідженнях з оцінювання ефективності застосування омапатрилату. Побоювання з приводу безпеки застосування омапатрилату були пов'язані переважно зі збільшенням частоти розвитку небезпечного для життя ангіоневротичного набряку внаслідок пригнічення трьох ферментів, які беруть участь у руйнуванні брадикініну. Прийом препарату LCZ696, який не пригнічує АПФ і амінопептидазу Р, у дослідженні PARADIGM-HF не супроводжувався збільшенням ризику розвитку тяжкого ангіоневротичного набряку.

Попри те, що для досягнення передбачуваного числа несприятливих клінічних результатів, у дослідження включали хворих навіть зі слабко вираженим збільшенням концентрації МНУП, характеристики включених у дослідження хворих на СН були схожими з такими в учасників інших рандомізованих контрольованих досліджень, а також у загальній популяції таких хворих. Окрім того, в дослідження включали пацієнтів, які раніше застосовували різні дози ІАПФ або БРА. Таким чином, отримані результати застосовні до широкого кола пацієнтів із СН.

Отже, застосування препарату LCZ696, який блокує рецептори ангіотензину II та інгібує не-прилізін, порівняно з ізолюваним прийомом ІАПФ забезпечувало зниження ризику смерті та госпіталізацій із приводу погіршення СН. Виразність позитивного впливу прийому LCZ696 порівняно із застосуванням еналаприлу на смертність від ускладнень ССЗ була не меншою, ніж вплив на цей показник застосування еналаприлу порівняно з плацебо. Надійні дані, отримані в ході дослідження PARADIGM-HF, підтвердили гіпотезу про те, що одночасне застосування БРА та інгібітора не-прилізину у хворих на ХСН має переваги перед ізолюваним пригніченням активності ренін-ангіотензинової системи.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N. Engl. J. Med. 2014; 371: 993-1004.

Переклав з англ. **Михайло Корінчук**



ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2019 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28

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

Передплатний індекс – 37639
Періодичність виходу – 6 рази на рік
Вартість передплати – 510,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38419785;
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2

Телефон/факс відділу передплати (044) 364-40-28
e-mail: podpiska@health-ua.com

Дата здійснення операції		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»		ПАТ «УкрСиббанк»		МФО банку:	
Код ЄДРПОУ:		Розрахунковий рахунок:		Контролер:		Бухгалтер:		Касир:							
3 8 4 1 9 7 8 5		2 6 0 0 7 6 2 8 8 5 3 2 0 0													
Призначення та період платежу:		Дата здійснення операції		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»		ПАТ «УкрСиббанк»	
Код ЄДРПОУ:		Розрахунковий рахунок:		Контролер:		Бухгалтер:		Касир:							
3 8 4 1 9 7 8 5		2 6 0 0 7 6 2 8 8 5 3 2 0 0													
Призначення та період платежу:		Дата здійснення операції		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»		ПАТ «УкрСиббанк»	
Платник:		Контролер:		Касир:											

Выбор антикоагулянта для профилактики ишемического инсульта: осознанное принятие решений в клинической практике

По материалам VIII Научно-практической конференции Ассоциации аритмологов Украины (17-18 мая, г. Киев)

Наличие выбора всегда означает как новые возможности, так и большую ответственность – ведь решение должно быть единственно верным, особенно когда речь идет о профилактике тяжелых осложнений, сопряженных с высоким риском смерти. Назначение антикоагулянтной терапии и выбор антикоагулянта – одни из самых непростых решений, которые приходится принимать врачу при ведении пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), поскольку при этом необходимо учитывать множество важных критериев: эффективность и профиль безопасности антикоагулянта, индивидуальные особенности больного, сопутствующие заболевания, влияющие на риск кровотечений. О том, что может помочь специалисту сделать осознанный выбор, шла речь в докладе профессора Роберта Хатала (Национальный кардиоваскулярный институт и Словацкий медицинский университет, г. Братислава).

Докладчик отметил, что появление инновационных не-АВК пероральных антикоагулянтов (НОАК) открыло новые возможности в проведении антикоагулянтной терапии, и дело не только в удобстве их применения по сравнению с антагонистами витамина К (АВК). Как показали результаты метаанализа исследований III фазы в области профилактики инсульта и системных тромбоэмболий при ФП, клиническая польза при применении не-АВК антикоагулянтов значительно выше, чем при применении варфарина, поскольку они, с одной стороны, эффективнее снижают риск инсульта / системных тромбоэмболий (относительный риск ниже на 19% по сравнению с варфарином), а с другой – более безопасны в отношении внутричерепных кровотечений – ВЧК (наблюдались реже на 52%) и массивных кровотечений (на 14%). При этом польза от применения НОАК была доказана для всех категорий пациентов, даже для пожилых, включая лиц старше 75 лет (Ruff et al., 2014), у которых в реальной практике врачи чаще стараются избегать назначения антикоагулянтной терапии. Данный факт имеет большое значение с учетом того, что большая часть пациентов с неклапанной ФП – это лица пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, которые внесены в шкалы оценки риска ишемического инсульта CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc в качестве факторов риска.

Каждое исследование с применением антикоагулянтов нового поколения стало важным шагом на пути более широкого внедрения антикоагулянтной терапии в клиническую практику, и, безусловно, данные каждого из них следует учитывать при принятии решения о назначении и выборе перорального антикоагулянта. Однако необходимо помнить, что результаты исследований с применением инновационных препаратов (ривароксабана, дабигатрана, апикасана) не предназначены для прямого сравнения, поскольку исследования имели различный дизайн и в них принимали участие пациенты с разными клиническими характеристиками, влияющими на продемонстрированную в исследованиях частоту кровотечений и ишемических осложнений. В связи с этим вопрос о выборе антикоагулянта должен рассматриваться с учетом индивидуальных характеристик больного и наличия веских доказательств пользы от применения препарата и его приемлемой безопасности в конкретной клинической ситуации.

Профессор Р. Хатала рассмотрел с этой точки зрения данные, полученные в исследованиях с прямым ингибитором Ха фактора ривароксабаном (Ксарелто®), сравнил профиль участников исследований с этим препаратом и характеристики пациентов с неклапанной ФП, наиболее часто встречающихся в реальной практике. Лектор обратил внимание слушателей на тот факт, что большинство пациентов с ФП имеют сопутствующие заболевания, которые, с одной стороны, увеличивают кардиоваскулярный риск, а с другой – повышают риск возникновения осложнений при проведении антикоагулянтной терапии. Р. Хатала уделил особое внимание таким факторам риска, как пожилой возраст и нарушение почечной функции, отметив, что пожилой возраст как фактор риска ишемического инсульта оценивается по шкале CHA₂DS₂-VASc как 1 (65-74 года) или 2 балла (≥75 лет). В свою очередь, нарушение функции почек тоже рассматривается как существенный фактор риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, а снижение клиренса креатинина на каждые 10 мл/мин повышает риск инсульта на 12%.

Сравнительный анализ характеристик участников исследований с применением инновационных пероральных антикоагулянтов позволяет сделать вывод о том, что в исследовании ROCKET-AF, в котором применяли

ривароксабан, было включено наибольшее количество пациентов с ФП и сопутствующими заболеваниями. В этом исследовании доля пациентов с тремя и более факторами риска по шкале CHADS₂ в общей популяции больных с ФП составила 84%, а среди пожилых (старше 75 лет) и пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) – 91%. Следует отметить, что пациенты с ХБП участвовали во всех ключевых исследованиях с применением инновационных пероральных антикоагулянтов, однако именно в исследовании ROCKET-AF наблюдались наиболее сложные больные (средний балл по шкале CHADS₂ в популяции пациентов с умеренной почечной недостаточностью составил 3,7 балла), тогда как в исследованиях AISTOTEL с апикасаном и RE-LY с дабигатраном были представлены более легкие пациенты с ХБП.

Ксарелто® – НОАК с исследованной специальной дозировкой у пациентов с нарушенной функцией почек (15 мг). В исследовании ROCKET-AF в подгруппе пациентов с умеренной почечной недостаточностью ривароксабан численно снижал частоту ишемического инсульта и тромбоэмболии на 16%, хотя это снижение и не достигало статистической достоверности (95% доверительный интервал 0,57-1,23). Кроме того, в целом в ROCKET-AF наблюдалось замедление темпа снижения функции почек (оценивали по динамике клиренса креатинина) на 19% у пациентов, которые принимали для профилактики инсульта ривароксабан, по сравнению с группой варфарина. С.В. Fordyce и соавт. проанализировали результаты применения ривароксабана и варфарина в подгруппе пациентов из исследования ROCKET-AF с прогрессирующим ухудшением функции почек (снижение клиренса креатинина >20% от исходного уровня). Оказалось, что у этих пациентов (n=12612) применение ривароксабана ассоциировано со снижением риска развития инсульта и системных эмболий в 2 раза по сравнению с варфарином без увеличения риска возникновения кровотечений. Таким образом, в процессе изучения ривароксабана была определена специальная доза – 15 мг 1 р/сут для пациентов с почечной недостаточностью, применение которой ассоциируется со снижением относительного риска опасных кровотечений по сравнению с варфарином (К.А. Fox et al., 2011).

Помимо этого, на фоне применения ривароксабана наблюдалось замедление снижения скорости клубочковой фильтрации по сравнению с варфарином. Преимущества ривароксабана перед варфарином в отношении риска развития почечных осложнений показаны и в работе Х. Уао и соавт. (2017), в которой анализировали данные, полученные в исследованиях с тремя инновационными пероральными антикоагулянтами. Механизмы, благодаря которым НОАК могут оказывать такой ренопротекторный эффект, стали темой некоторых публикаций последних лет. В частности, в публикации Zou и соавт. (2017) в качестве вероятной причины рассматриваются противовоспалительные эффекты этих препаратов.

Накопленные в отношении ривароксабана данные позволяют сделать вывод о его большей безопасности по сравнению с варфарином в отношении риска развития ВЧК во всех подгруппах пациентов, в том числе старше 75 лет (J. Halperin et al., 2014), с ХБП (Fox et al., 2011) и инсультом в анамнезе (G. Hankey et al., 2012). Тем не менее существует проблема недостаточного применения антикоагулянтов у пациентов с ФП. Отказ от назначения антикоагулянтов пациентам с ФП и высоким риском инсульта врачи часто объясняют своими опасениями по поводу возможного развития кровотечений.

С учетом данной проблемы очень важно, что после получения результатов исследования ROCKET-AF



Р. Хатала

польза от применения ривароксабана у пациентов с сопутствующими заболеваниями и его преимущества перед варфарином в отношении безопасности были продемонстрированы также в исследованиях реальной клинической практики. Так, в когортном исследовании с включением почти 22 тыс. пациентов показано, что прием ривароксабана приводит к снижению риска развития ишемического и геморрагического инсульта на 29% по сравнению с варфарином (P.V. Nielsen, 2017). В 2017 году опубликованы результаты анализа базы данных побочных эффектов FAERS (база данных The US Food and Drug Administration's – FDA) было показано, что ривароксабан, как и другие ингибиторы Ха фактора, по сравнению с варфарином ассоциируется со снижением риска смерти, демонстрируя наиболее впечатляющие результаты (снижение на 29%).

Результаты проспективного наблюдения пациентов с неклапанной ФП (анализ данных FDA Sentinel system), которым впервые назначали ривароксабан (n=36 173) или варфарин (n=79 520), подтвердили преимущества ривароксабана перед варфарином в отношении частоты развития ишемического инсульта и ВЧК. Авторы исследования сделали важный вывод о том, что нет оснований вновь поднимать вопрос о безопасности применения ривароксабана (E.A. Chrischilles et al., 2018).

В заключение выступления профессор Р. Хатала сделал следующие выводы:

- сопутствующие заболевания и пожилой возраст пациентов с неклапанной ФП следует обязательно учитывать при выборе перорального антикоагулянта, и ривароксабан на сегодня является препаратом с наиболее обширными и убедительными доказательными данными в области применения у таких больных;

- результаты рандомизированных клинических исследований продемонстрировали, что пользу от применения ривароксабана могут получить многие больные, нуждающиеся в профилактике тромбоэмболических осложнений: пациенты с неклапанной ФП и высоким риском инсульта (ROCKET-AF), с планируемой кардиоверсией (X-VERT) или процедурой абляции (VENTURE AF-PCI), перенесшие стентирование коронарных артерий (PIONEER AF-PCI);

- результаты проспективных регистров, ретроспективных анализов баз данных подтвердили приемлемый профиль безопасности ривароксабана в реальной практике, в том числе у пожилых пациентов, пациентов с поражением почек, инсультом в анамнезе;

- данные реальной практики относительно эффектов ривароксабана теперь подтверждены данными FDA Sentinel system, поэтому вопрос о возможных различиях в результатах лечения этим препаратом у пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, и у тех, с которыми врачи сталкиваются в своей повседневной деятельности, можно считать закрытым.

Подготовила Наталья Очеретяная

Коморбидный пациент с фибрилляцией предсердий: на что обратить внимание

По материалам VIII Научно-практической конференции Ассоциации аритмологов Украины (17-18 мая, г. Киев)

Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) чаще всего имеют сопутствующие состояния и заболевания, которые влияют на характер терапии. С другой стороны, наличие ФП обуславливает особенности лечения сопутствующей патологии. Вопросам ведения таких пациентов был посвящен совместный доклад ведущего научного сотрудника отдела реанимации и интенсивной терапии, доктора медицинских наук Олега Игоревича Иркина и старшего научного сотрудника отдела аритмий, кандидата медицинских наук Елены Николаевны Романовой (ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины», г. Киев).

Доклад начался с рассмотрения клинического случая – истории болезни пациентки К. 72 лет, с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) и заболеванием периферических артерий (ЗПА) в анамнезе, которая была госпитализирована с жалобами на одышку в течение последних 4 мес (фракция выброса – 52%), стойкое повышение артериального давления (АД $\geq 170/90$ мм рт. ст.), головокружения, слабость, быструю утомляемость, перебои в области сердца.

Перечисленные симптомы наблюдались на фоне комбинированной антигипертензивной терапии, которую пациентка принимает в течение почти 20 лет (рамиприл 10 мг и гидрохлортиазид 25 мг). Большая принимала также аторвастатин в дозе 20 мг, ацетилсалициловую кислоту 100 мг и метформин 1000 мг 2 р/сут. На протяжении последних 4 мес была 4 раза госпитализирована в неврологический стационар, где ей была назначена ноотропная терапия (винпоцетин, пирацетам, цераксон), вазодилататор ницерголин, а также бетагистин для лечения вестибулярных нарушений. Проведенное лечение оказалось неэффективным.

Пациентка была госпитализирована в стационар ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины с последующим проведением стандартного обследования, в том числе электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии, биохимического исследования крови, общего анализа крови, суточного мониторирования АД (СМАД).

По результатам обследования выявлены ФП, брадикардия, атриовентрикулярная блокада высокой степени, средний уровень АД в дневное время – 157/104 мм рт. ст., гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Была рекомендована установка искусственного водителя ритма сердца. После имплантации кардиостимулятора у больной нормализовалась частота сердечных сокращений, была устранена брадикардия, являвшаяся основной причиной жалоб на быструю утомляемость, одышку, нарушение когнитивных функций, головокружения, низкую толерантность к физическим нагрузкам. Уровень офисного АД приблизился к норме. Однако СМАД показало наличие резких его колебаний и подъемов до высоких цифр (систолическое АД – до 180 мм рт. ст.) в течение суток. В данном случае следует констатировать неэффективность терапии АГ. У таких пациентов сохраняется высокий риск смерти (J. R. Vanegas et al., 2018). Кроме того, именно неконтролируемое АД является причиной развития ФП в 70% случаев (E. J. Benjamin et al., 1994; W. V. Kannel et al., 1998). Таким образом, в данной клинической ситуации остро стоит вопрос об обеспечении эффективного контроля АД как важном условии профилактики новых пароксизмов ФП и снижения риска смерти. Рассмотрим, какие именно антигипертензивные препараты рекомендуют современные руководства в случае наличия ФП.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению АГ (ESC, 2013*) пациентам с АГ, сопутствующей ФП, сердечной недостаточностью (СН) и ГЛЖ следует назначить блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)

и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) для профилактики новых эпизодов ФП. На пользу от применения блокаторов РАС у пациентов с АГ и ФП указывают также эксперты Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов (АНА/АСС, 2017). В обновленной версии европейских рекомендаций по ведению пациентов с ФП (2016) появилась рубрика «Антиаритмические эффекты неантиаритмических препаратов», где указывается, что у пациентов с ГЛЖ и АГ следует рассмотреть назначение блокаторов РАС.

С одной стороны, блокаторы РАС влияют на важные звенья патогенеза ФП, с другой – предотвращают осложнения, связанные с нарушением ритма сердца.

Таким образом, назначение блокаторов РАС в качестве upstream-терапии у пациентов с ФП и коморбидностями сегодня является стандартным подходом, основанным на действующих рекомендациях.

При этом возникает следующий вопрос: какой именно блокатор РАС выбрать для контроля АД и профилактики ФП у коморбидного пациента? В рассматриваемом клиническом случае пациентка принимает на протяжении многих лет рамиприл. Следует ли пересмотреть эту терапию и заменить ИАПФ на БРА и какой представитель группы БРА выбрать?

БРА – препараты с выраженным и длительным антигипертензивным эффектом, и существуют доказательные данные, свидетельствующие о том, что они демонстрируют равные возможности в профилактике смерти (сердечно-сосудистой и от всех причин) и инфаркта миокарда по сравнению с ИАПФ. При этом БРА несколько превосходят ИАПФ в эффективности профилактики инсульта – одного из наиболее грозных осложнений ФП (G. Reboldi et al., 2008).

Именно БРА все чаще отдают предпочтение врачи в развитых странах, и одним из наиболее широко используемых препаратов этой группы является валсартан. Эффекты валсартана изучены в большом количестве исследований с участием пациентов с различными коморбидностями. Для этого препарата также доказана способность профилировать пароксизмы ФП у пациентов с АГ. Так, в метаанализе L. Healey и соавт. (2005) показано, что у пациентов, перенесших кардиоверсию по поводу ФП и имеющих различные сопутствующие заболевания (АГ, инфаркт миокарда в анамнезе, хроническую СН), применение валсартана приводит к уменьшению частоты пароксизмов ФП на 29%, а в группе пациентов с хронической СН данный показатель снижался на 44%.

Итак, в качестве основы антигипертензивной терапии у пациентки К. был выбран валсартан. Возникает следующий вопрос: продолжать ли использовать в качестве второго компонента антигипертензивной терапии диуретик гидрохлортиазид, и если да, то следует ли увеличить его дозу для повышения эффективности контроля АД?

Безусловно, у данной пациентки с учетом высоких цифр АД необходимо использовать комбинированную антигипертензивную терапию – такой подход на протяжении нескольких лет считается стандартным при уровне АД $>160/100$ мм рт. ст. Необходимость назначать комбинированное лечение



О.И. Иркин



Е.Н. Романова

диктует и высокий сердечно-сосудистый риск у пациентки (сопутствующие ГЛЖ, ФП, ЗПА, СД). Целесообразность и эффективность такого подхода доказаны во многих крупных рандомизированных исследованиях (SHER, ALLHAT, HOT, INVEST, LIFE), в которых приняли участие 98 тыс. пациентов, а результаты позволили сделать вывод о том, что 90% пациентов достигают целевых уровней АД только при условии приема нескольких препаратов, тогда как монотерапия обеспечивает удержание АД на необходимом уровне не более чем в 50% случаев. Если комбинированная антигипертензивная терапия оказывается недостаточно эффективной, то оптимальной тактикой считается не повышение дозы компонентов (что увеличит риск побочных эффектов), а добавление третьего препарата в невысокой дозе, что обеспечит наиболее полное влияние на звенья патогенеза АД и снизит риск неблагоприятных реакций.

Исходя из перечня средств первой линии терапии АГ, которые рекомендуют европейские и украинские эксперты (ESH, 2013, 2018; Унифицированный клинический протокол по оказанию первичной, вторичной и третичной медицинской помощи при АГ, 2012), в качестве третьего компонента комбинированной антигипертензивной терапии следует назначить антагонист кальция. В данной ситуации, учитывая необходимость обеспечить длительный контроль над АД и снижением его вариабельности, а также наличие ЗПА, препаратом выбора стал амлодипин. Он обладает длительным периодом полувыведения (>50 ч), что обеспечивает эффективный контроль АД на протяжении суток без резких подъемов и падений. Кроме того, для амлодипина доказано наличие антиатеросклеротических свойств и церебропротекторного эффекта. В рассматриваемой ситуации перечисленные свойства амлодипина внесут ценный вклад в общий эффект антигипертензивного лечения.

Следует отметить, что до недавнего времени назначение двойной, а тем более тройной антигипертензивной терапии было в большинстве случаев обречено на провал в связи с низкой приверженностью пациентов к одновременному приему нескольких препаратов. Это в определенной мере обуславливало и нежелание врачей назначать несколько антигипертензивных средств – слишком высока была вероятность полного прекращения пациентом терапии на фоне недоверия к врачу, рекомендующего столь неудобный режим лечения.

Однако в эру фиксированных комбинаций препаратов возможность проведения комбинированной терапии (двойной и даже тройной) путем приема

*Данная рекомендация сохранена в европейском руководстве по диагностике и лечению АГ 2018 года.

всього одной таблетки открыло новые возможности для кардинального изменения ситуации в области контроля АД. Установлено, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и высоким риском, которые вынуждены принимать одновременно не менее 5 препаратов, использование фиксированных комбинаций существенно повышает приверженность к лечению – на 35-44% (J. M. Castellano et al., 2014; A. Patel et al., 2015; Selak, 2014; Huffman, 2015). На целесообразность использования данного подхода для улучшения приверженности пациентов к терапии указывается во всех современных рекомендациях по лечению АД и сердечно-сосудистой профилактике.

Особенно привлекательной выглядит возможность эффективного антигипертензивного лечения у сложных пациентов путем назначения фиксированных комбинаций украинского производителя – такие препараты более доступны для наших пациентов, особенно когда речь идет о людях пожилого возраста.

Так, украинская фармацевтическая компания «Дарница» выпускает тройную фиксированную комбинацию валсартана (160 мг), гидрохлортиазида (12,5 мг) и амлодипина (5 и 10 мг) – препарат Тиара Трио. Данный препарат уже хорошо знаком украинским врачам и продемонстрировал многообещающие результаты в исследованиях, проводившихся на базе украинских научных центров.

В отделении аритмий сердца ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» эффекты препарата Тиара Трио были изучены у пациентов с суправентрикулярными нарушениями ритма (суправентрикулярной экстрасистолией – СВЭ, парной, групповой экстрасистолией и пароксизмами ФП (О.С. Сычев, Е.Н. Романова, О.В. Срибная, 2017).

В обеих группах пациентов применение фиксированной комбинации валсартана, гидрохлортиазида и амлодипина обеспечило не только выраженный антигипертензивный эффект, но и дополнительное антиаритмическое действие (рис. 1, 2).

Докладчики отметили, что рассмотренная клиническая ситуация демонстрирует типичный портрет

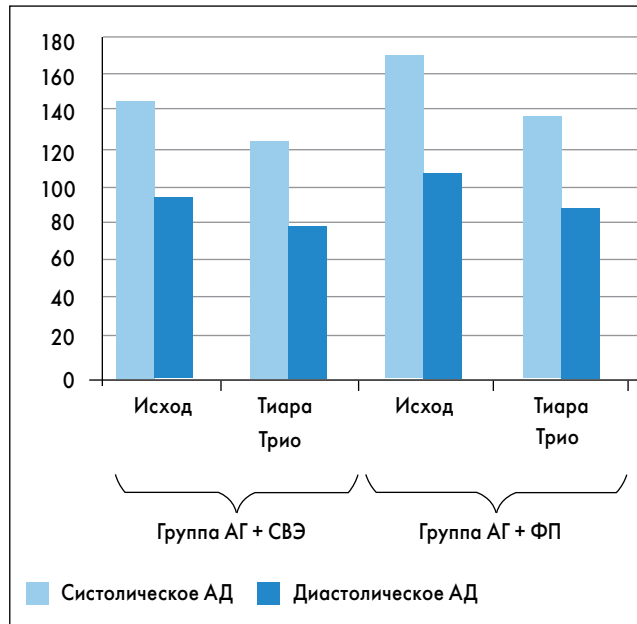


Рис. 1. Динамика показателей АД на фоне приема препарата Тиара Трио

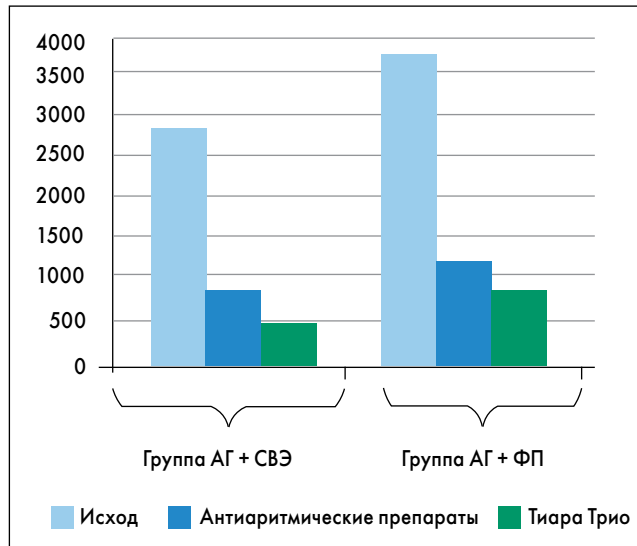


Рис. 2. Динамика выявления СВЭ по данным холтеровского мониторинга ЭКГ

пациента с впервые возникшей ФП: большинство таких пациентов – люди пожилого возраста с длительным анамнезом АГ, у каждого пятого есть клинические проявления атеросклероза или СД, а каждый десятый уже перенес инсульт. Важными моментами в ведении таких пациентов, на которые стоит обратить внимание, являются:

- обеспечение эффективного влияния на все факторы риска, включая АГ, атеросклероз, СД и другие заболевания и состояния;

- учитывая высокий сердечно-сосудистый риск при сочетании АГ и ФП, антигипертензивная терапия у таких пациентов должна начинаться с назначения двух- или трехкомпонентных комбинаций;

- основной комбинированного антигипертензивного лечения при наличии ФП являются блокаторы РАС;

- для оценки эффективности терапии целесообразно использовать информацию не только о клиническом, но и амбулаторном АД (проведение СМАД);

- при повышенном амбулаторном АД необходимо пересмотреть терапию, предварительно убедившись, что пациент принимает назначенное лечение.

- выбор антигипертензивных препаратов у пациентов с ФП должен основываться на доказательных данных, свидетельствующих об эффективности в профилактике развития ФП и предотвращении новых пароксизмов аритмии;

- важное значение имеют дополнительные свойства антигипертензивных препаратов, позволяющие корректировать сопутствующие состояния.

Пациентке К., помимо фиксированной комбинации валсартана, гидрохлортиазида и амлодипина (Тиара Трио), следует продолжить терапию аторвастатином в связи с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, необходимо рассмотреть вопрос о назначении перорального антикоагулянта с целью профилактики инсульта в связи с высоким риском по шкале CHA₂DS₂-VASc (7 баллов), которая используется у пациентов с ФП.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



Науково-практична конференція Асоціації ревматологів України

Інформаційне повідомлення №1

**РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ
І СПОРІДНЕНІ З НИМ ХВОРОБИ:
ЛОКАЛЬНІ ТА СИСТЕМНІ УРАЖЕННЯ.
СТРАТЕГІЯ ПЕРСОНІФІКОВАНОГО
ЛІКУВАННЯ**

28–29 листопада 2018 р., м. Київ

МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ:

м. Київ,
готель «Русь»
вул. Госпітальна, 4

www.strazhesko.org.ua

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**

«СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ»

(до 100-річчя заснування Національної медичної
академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика)

25-26 жовтня 2018 року

вул. Дорогожицька, 9, НМАПО імені П.Л. Шупика (Велика Актова Зала)

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 напрями та технології у 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.

Під час проведення конференції відбудуться презентації та обговорення
стендових доповідей; виставки, майстер-класи, круглі столи;
презентація доповідей молодих вчених.

Учасники заходу отримують 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

И.Ю. Головач, д. мед. н., профессор, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев;
Е.Д. Егудина, д. мед. н., доцент, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Внесуставные сердечно-сосудистые проявления анкилозирующего спондилита: что важно для клинической практики

Анкилозирующий спондилит (АС) является хроническим системным воспалительным заболеванием группы спондилоартритов (SpA), в патологический процесс при котором в основном вовлекаются крестцово-подвздошные суставы, позвоночник, с возможным развитием периферических артритов и типичных для данного заболевания внесуставных проявлений [20]. Болезнь чаще поражает молодых мужчин. Человеческий лейкоцитарный антиген HLA-B27, представленный у большинства пациентов, обуславливает особые патофизиологические механизмы развития и прогрессирования заболевания [44]. Внесуставные проявления представлены вовлечением глаз, легких, нервной и сердечно-сосудистой (СС) систем [21]. Поражение СС-системы при АС наблюдается у 2-10% пациентов [45]. Такой низкий процент, вероятно, обусловлен длительным и бессимптомным течением кардиоваскулярных нарушений при АС и несвоевременной диагностикой.

Клинически дифференцируют пять разновидностей вовлечения СС-системы при АС по анатомическому признаку [14, 22, 45, 66]:

1. Поражение аорты и ее структур – аортит, периаортит, расслоение аорты с возможной необходимостью кардиохирургических вмешательств;
2. Нарушения проводимости с вовлечением атрио-вентрикулярного (АВ) узла и ножек пучка Гиса с вероятными последующими показаниями для постановки кардиостимулятора;
3. Вовлечение миокарда с возможным развитием дисфункции левого желудочка (ЛЖ);
4. Пороки клапанов – аортальная недостаточность, митральная недостаточность и стеноз с возможным последующим протезированием клапанов;
5. Перикардит с угрозой тампонады сердца.

Наиболее часто встречающимися клиническими СС-проявлениями являются нарушения проводимости и аортальная недостаточность [22]. Поражение СС-системы наиболее часто встречается у пациентов с длительным анамнезом АС и вовлечением в патологический процесс периферических суставов [41].

В изучении кардиоваскулярной патологии при АС четко прослеживаются два основных направления. Первое появилось в начале 50-х годов XX века – это исследование поражений сердца и сосудов в рамках системности АС (аортит, клапанная патология, нарушение проводимости); второе направление начало развиваться относительно недавно и связано с изучением атеросклероза и риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с АС. Развитие последнего направления связано с накоплением сведений о повышении общей и СС смертности у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов в целом [65] и при АС в частности [51] по сравнению с общим популяционным уровнем. Повышенная смертность при АС обусловлена воздействием как прямых факторов, так и косвенных, таких как рак и СС-смертность [52], причем СС-заболевания являются ведущей причиной смерти у пациентов с АС. В исследовании случай-контроль в Швеции смертность среди пациентов с АС составила 14,5% [8], значительно превалировала среди мужчин по сравнению с женщинами, ведущей причиной смерти были СС-заболевания (40,0%), злокачественные новообразования (26,8%) и инфекционные болезни (23,2%).

Представляем обзор современной литературы по проблеме кардиоваскулярной патологии при АС, а также собственные наблюдения.

Факторы СС-риска у больных АС

Последние исследования достоверно свидетельствуют, что кардиоваскулярная летальность пациентов с АС превышает уровень в популяции на 20-40% [40]. Причины таких результатов обусловлены, во-первых, наличием у таких пациентов классических факторов СС-риска: системное воспаление, генетическая предрасположенность, неблагоприятное воздействие лекарственных средств; а во-вторых, непосредственным поражением СС-системы аутоиммунного генеза. У пациентов с АС было обнаружено увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ), снижение уровней холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)

и триглицеридов, выявлена тенденция к повышению индекса атерогенности и развитию метаболического синдрома [41]. Как известно, снижение уровня ХС ЛПВП коррелирует с активностью воспаления [18]: повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) >30 мм/ч сочетается со снижением концентрации триглицеридов на 3,8% и ХС ЛПВП – на 5,7%, что сопровождается уменьшением концентрации аполипопротеина А₁, который обладает противовоспалительным действием [31]. Повышение острофазовых показателей (уровень С-реактивного белка – СРБ, СОЭ) ассоциируется не только с дислипидемией, но и с неблагоприятным кардиоваскулярным прогнозом в целом [15].

С. Нап и соавт. [28] также установили повышение СС-риска у пациентов с АС по сравнению с популяцией. Аналогичные результаты получены и в исследовании М. Peters и соавт. [49]: инфаркт миокарда (ИМ) у больных АС наблюдается в 4,4% случаев, в то время как в сопоставимой по возрасту и полу общей популяции данное заболевание было выявлено только в 1,2% случаев. По данным проведенного в Швеции популяционного исследования [58], у больных АС (n=935) показана более высокая, чем в популяции, частота развития ИБС, гипертензии, сахарного диабета, АВ-блокады [58]. Кроме того, следует отметить повышенный риск возникновения СС-событий на фоне постоянного приема нестероидных противовоспалительных средств; существует ряд исследований, доказывающих это утверждение [23].

Резерв коронарного кровотока (РКК) используется для оценки функции коронарных артерий с точки зрения микрососудистой циркуляции. Некоторые эксперты подчеркнули прогностическую значимость этого измерения у пациентов с атеросклерозом. В своем исследовании, опубликованном в 2008 году, М. Caliskan и соавт. [17] использовали метод трансторакальной доплеровской эхокардиографии (ЭхоКГ) для оценки РКК у пациентов с АС и определили, что значения РКК были достоверно снижены. Кроме того, уровни СРБ и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) коррелировали с показателями РКК у этих пациентов. В другом исследовании, проведенном в 2010 году, изучалась частота ИМ у пациентов с АС: было обнаружено увеличение частоты инфарктов в популяции АС в 2-3 раза [51]. Важно, что не было различий в использованном противоревматическом лечении пациентов с АС с историей ИМ или без него. Н. Divecha и соавт. [19] продемонстрировали, что в результате влияния повышенных уровней провоспалительных маркеров (СРБ и интерлейкина-6) на метаболизм липидов и активность инсулина у пациентов с АС развивались инсулинорезистентность и дислипидемия, стимулирующие атерогенез. Сообщалось также, что длительное повышение уровней воспалительных маркеров, несмотря на отсутствие клиники, ускоряет риск развития ИБС [19].

Следует отметить, что пациенты с АС имеют также повышенный риск инсультов. Проведенное в Китае популяционное, ориентированное на возраст и пол исследование продемонстрировало увеличение частоты развития случаев ишемического инсульта для группы пациентов с АС [36].



И.Ю. Головач



Е.Д. Егудина

Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в том числе при АС, воспаление может рассматриваться как основной пусковой фактор атерогенеза, поскольку воспалительный процесс играет ведущую роль в формировании нестабильности атеросклеротической бляшки, изменении соотношения тромбогенных и фибринолитических факторов, развитии повреждения и дисфункции эндотелия и других механизмов, способствующих атеротромбозу [24, 49].

Вовлечение аорты и связанных с ней структур

Поражение аорты – одно из самых частых внесуставных проявлений АС, характеризующееся наличием воспалительных изменений адвентиции (аортит), дегенеративными/атеросклеротическими изменениями КИМ, которые приводят к фиброзу, расширению восходящего отдела и дуги аорты, сужению и облитерации vasa vasorum и периваскулярной инфильтрации [1, 26]. Окклюзия vasa vasorum является характерной особенностью воспалительного процесса, связанного с HLA-B27 [54]. Аортит при АС имеет отличительные характеристики, они касаются прежде всего преимущественной локализации воспалительного процесса: обычно это небольшая по протяженности часть аорты, охватывающая корень и восходящий отдел. Иногда в области корня аорты, между основанием аортального клапана (АК) и передней митральной створкой (так называемая зона орто-митрального соединения) воспалительно-фиброзная ткань образует локальное утолщение в виде гребня – subaortic bump, что легко выявляется при ЭхоКГ. Аортит в большинстве случаев сопровождается вальвулитом АК, который приводит к фиброзу, утолщению и нисходящей ретракции створок. Развивающаяся аортальная регургитация обусловлена как дилатацией аорты, так и клапанной недостаточностью [1].

Расширение корня аорты является наиболее частой причиной формирования относительной аортальной недостаточности у больных АС [38]. Вовлекаются не только восходящий отдел аорты, но и субаортальные структуры, такие как мембранозная часть межжелудочковой перегородки, что приводит к нарушениям проводимости; основание передней митральной створки, что приводит к развитию митральной недостаточности. Наиболее часто поражаемые при этом заболевании структуры – это восходящий отдел аорты, корень аорты, створки аортального и митрального клапанов, а также зона перехода задней стенки основания аорты в переднюю митральную створку. В этом месте формируется гребневидное утолщение эндокарда, представленное поствоспалительной

фиброзной тканью (рис. 1). Данный феномен, известный под названием «субаортальный гребень», или «subaortic bump», был впервые описан В. Vulkey и W. Roberts в 1973 году и считается специфичным для АС и других СпА [16].

На ЭхоКГ при АС можно выявить изменения корня и восходящего отдела аорты в виде утолщения и/или дилатации (рис. 2), утолщение створок АК (рис. 3).

Данные изменения можно выявить и при проведении компьютерной томографии (КТ); на рисунке 4 представлены результаты КТ пациента 31 года с АС.

Гистологические исследования, проводившиеся в ходе оперативных вмешательств, продемонстрировали признаки острого и хронического воспаления в области как основания аорты, так и митрального клапана (МК): отек, инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками, пролиферация фибробластов; очаговое разрушение мышечных

и эластичных структур, утолщение интимы и адвентиции, облитерация сосудов, изменения, сходные с сифилитическим аортитом [34]. Не обнаруживалось вегетаций, абсцессов, аневризм и микроорганизмов. Характерным признаком аортита при АС считается отсутствие аортального стеноза.

При АС и других СпА аортит в большинстве случаев протекает малосимптомно и диагностируется случайно или ретроспективно у больных с выявленными на ЭхоКГ изменениями в виде дилатации аорты и аортальной регургитации [1].

В настоящее время появляется все больше данных о том, что развитие периаортита также весьма характерно для АС [46]. Если первоначальные сведения о наличии данной патологии были единичными и в основном опирались на данные секционного материала, то с внедрением в практику магнитно-резонансной томографии, спиральной КТ и позитронно-эмиссионной томографии выявление периаортита у пациентов с АС не является редкостью. Под периаортитом понимают воспалительное аневризматическое расширение аорты и перианевризматический ретроперитонеальный фиброз [62]. На рисунке 5 представлено циркулярное однородное утолщение стенки аорты до 5 мм и плотный перианевризматический фиброз у пациента 35 лет с АС, обратившегося по поводу острой боли в животе [37].

Ретроперитонеальный фиброз характеризуется формированием соединительной ткани вокруг аорты и подвздошных артерий. В наиболее тяжелых случаях формирующаяся грануляционная ткань может приводить к сдавлению мочеточников, артериальных, венозных или лимфатических стволов, провоцируя боли в животе, спине, олигурию, венозную и артериальную недостаточность нижних конечностей, лимфостаз. Парадоксальное усиление боли после физических упражнений у пациентов с АС также требует исключения ретроперитонеального фиброза. Гистологически при периаортите выявляются воспалительные изменения и фиброз [48]. Васкулит сосудов брюшинного пространства также не является редкостью при гистологическом исследовании [48]. Предполагается, что основой патогенеза ретроперитонеального фиброза является атипичная иммунная реакция, направленная на жировую ткань у лиц, предрасположенных к аутоиммунным болезням. А. Afeltra и соавт. [5] проанализировали 18 случаев ретроперитонеального фиброза у лиц со СпА (из них 12 имели АС): HLA-B27 выявлен лишь у 50% пациентов, в то время как при АС без ретроперитонеального фиброза HLA-B27 встречается в 80-90% случаев. Таким образом, периаортит явно ассоциируется с наличием АС, тогда как связь с носительством HLA-B27 не столь очевидна.

Распространенность поражений АК при АС составляет 4% на ранней стадии заболевания (определяемой как продолжительность

заболевания <15 лет) и 10% на более поздних стадиях заболевания (определяемых как продолжительность заболевания >30 лет) [33]. Поражение клапанного аппарата сердца чаще всего проявляется аортальной недостаточностью, которая может быть как относительной, связанной с аортитом и расширением корня аорты, так и обусловленной фиброзными изменениями створок самого клапана [55]. Несколько реже встречается митральная недостаточность. Сочетанные пороки сердца при АС являются редкостью. Макроскопическое исследование при аортальной недостаточности у пациентов с АС чаще всего выявляет расширение клапанного кольца и утолщение створок клапанов. Фиброз створок может быть как равномерным (от основания до края), так и располагаться в виде отдельных «узлов». Гистологическое исследование пораженных клапанов выявляет воспалительные и дегенеративные изменения: пролиферацию клеток интимы, локальные инфильтраты, в основном представленные мононуклеарными клетками в области КИМ и фиброзным утолщением адвентиции, возможна неоваскуляризация створок клапанов [43]. В более подробных исследованиях было обнаружено, что клеточный воспалительный процесс, приводящий к эндартерииту вокруг корня и клапанов аорты, поддерживаемый агрегацией тромбоцитов, приводит к утолщению ткани, а также к недостаточности АК, стимулируя гиперактивность фибробластов [55].

В большинстве случаев формирование аортального порока происходит в течение многих лет и шум аортальной регургитации может выслушиваться задолго до появления признаков недостаточности кровообращения, хотя описаны единичные случаи быстрого формирования аортальной недостаточности [46]. Наиболее чувствительным методом верификации клапанной патологии сердца является чреспищеводная ЭхоКГ. С.А. Roldan и соавт. [55], используя данный метод, показали наличие изменений корня аорты и створок митрального и аортального клапанов у 82% пациентов с АС, а наличие аортальной регургитации – в 50% случаев. Было установлено, что частота изменений корня аорты и клапанного аппарата сердца при АС увеличивается со временем и ассоциируется с другими видами кардиоваскулярной патологии [47]. Также в данном исследовании обнаружены утолщение и повышение жесткости корня аорты, дилатация крупных сосудов. В исследовании с последующим наблюдением в течение >39 мес у 24% пациентов было обнаружено развитие со временем новых аномалий корня или клапанов аорты, тогда как возникшая ранее недостаточность клапанов прогрессировала со значительным ухудшением симптомов [56]. У 20% исследуемых пациентов проводилось протезирование клапана в связи с развитием признаков выраженной сердечной недостаточности (СН).

В недавно опубликованном шведском регистровом исследовании [9] была проведена оценка частоты аортальной регургитации у пациентов с различными субтипами СпА: с АС (n=6448), с псориазическим артритом – ПсА (n=16 063) и недифференцированным СпА (n=5190). Была установлена более высокая частота регургитационных событий при всех формах СпА: 0,7 случая на 1000 пациенто-лет в сравнении с популяционным уровнем – 0,4 на 1000 пациенто-лет.

L. Bergfeldt и соавт. изучили группу из 91 пациента с изолированной аортальной регургитацией с помощью HLA-типирования, клинического и рентгенологического исследований [10]. HLA-B27 был обнаружен у 88% пациентов мужского пола с сочетанием аортальной регургитации и тяжелых форм нарушений проводимости. Было сделано предположение, что эта комбинация представляет собой новый связанный с HLA-B27 кардиальный синдром. По данным L. Bergfeldt и соавт., аортит и АВ-блокада также ассоциированы с носительством HLA-B27-антигена в 67-88% случаев, а среди 26 пациентов с искусственным водителем ритма оказалось 22 позитивных по HLA-B27 пациента (85%) [11].

Хотя недостаточность АК занимает ведущие позиции поражения клапанного аппарата у пациентов с АС, также у таких пациентов можно диагностировать митральную недостаточность, но в значительно меньшем проценте случаев [39]. Есть сведения и об ассоциации митрального стеноза с АС [26]. Митральная недостаточность и стеноз – достаточно

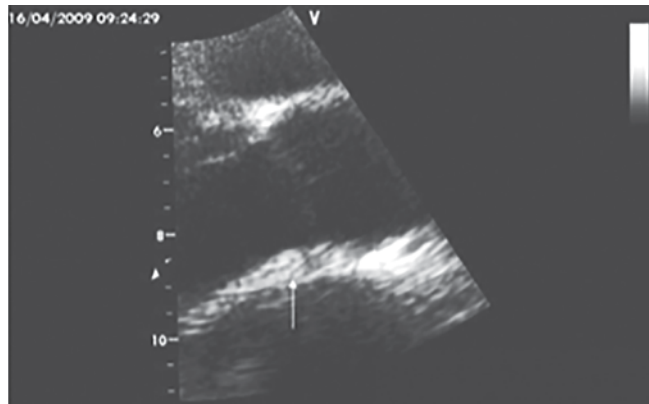


Рис. 1. Субаортальный гребень (subaortic bump). Пациент 34 лет с АС, HLA-B27-позитивный, длительность заболевания – 10 лет. Собственное наблюдение

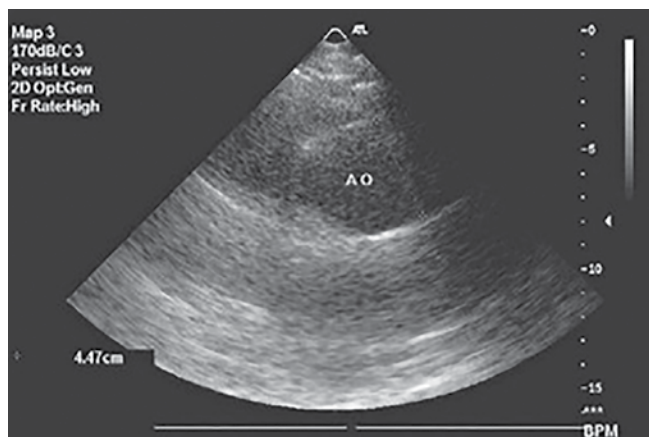


Рис. 2. Дилатация корня и восходящего отдела аорты. Пациент 45 лет с АС, HLA-B27-позитивный, длительность заболевания – 18 лет. Собственное наблюдение

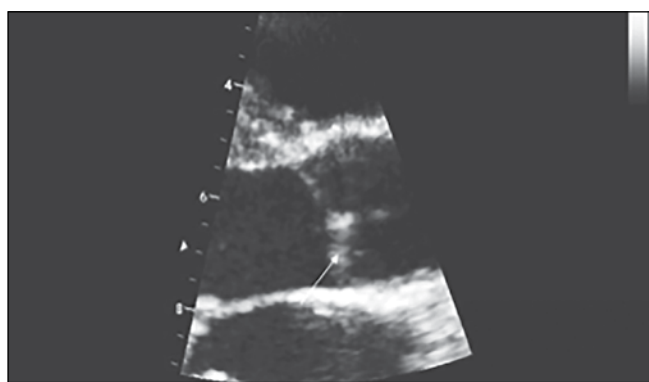


Рис. 3. Утолщение створок АК. Пациент 28 лет с АС, длительность заболевания – 3 года. Собственное наблюдение

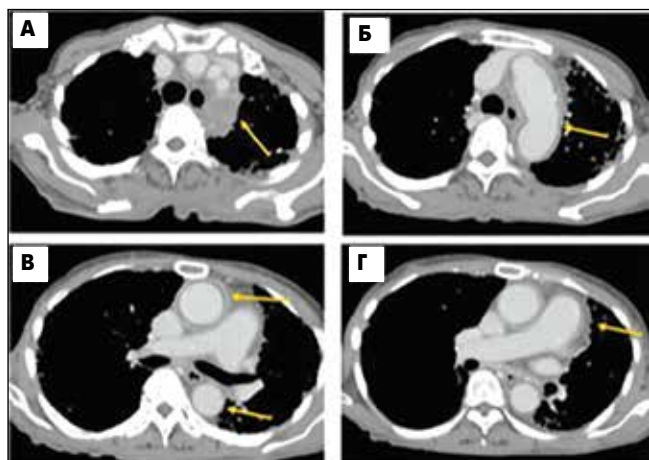


Рис. 4. КТ органов грудной полости. Утолщение стенки и расширение дуги аорты (Б) и восходящего отдела аорты (В, Г), а также брахиоцефальных и левой подключичной артерий (А). Фотография заимствована из [30]

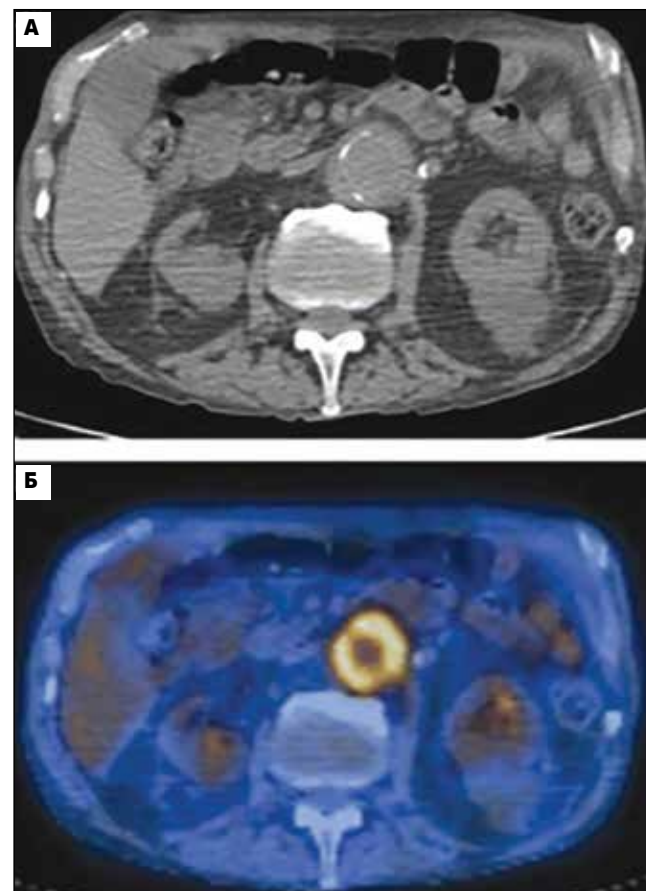


Рис. 5. Периаортит у пациента 35 лет с АС по данным КТ. Фотография заимствована из [37]

Продолжение на стр. 22.

И.Ю. Головач, д. мед. н., профессор, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев;
Е.Д. Егудина, д. мед. н., доцент, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Внесуставные сердечно-сосудистые проявления анкилозирующего спондилита: что важно для клинической практики

Продолжение. Начало на стр. 20.

редкие поражения сердца при АС, однако они могут привести к развитию СН [59]. Механизм развития пороков МК заключается в распространении фиброза субаортальных тканей до створок МК. Таким образом, фиброз непосредственно потенцирует развитие митральной недостаточности и снижает подвижность клапана. Стеноз же вызван гипертрофией ЛЖ вследствие тяжелой аортальной недостаточности [44]. Полученные данные указывают на необходимость активного инструментального поиска клапанных патологий у пациентов с АС.

Еще одним грозным осложнением патологии аорты при АС является расслоение аорты, частота которой составляет 2,9 на 100 тыс. [42]. Это наиболее тяжелое внесуставное проявление АС [45]. Чаще всего пациенты жалуются на боль в груди; однако могут быть и атипичные проявления – отсутствие боли либо наличие неврологической или ишемической симптоматики [27]. Расслоение аорты обычно наблюдается в возрасте от 50 до 70 лет, у мужчин в два раза чаще, чем у женщин [27]. Основу для развития расслоения сосуда при АС составляет истончение интима-медиа аорты. На рисунке 6 представлена расслаивающаяся аневризма аорты у пациента 48 лет с АС и длительностью заболевания 21 год. Основным признаком диссекции аорты при ЭхоКГ является дополнительный контур стенки сосуда, который делит сосуд на две части.

Согласно данным наших исследований при АС вовлекаются в патологический процесс и сосуды малого круга кровообращения; поражение легочных сосудов протекает с повышением легочного артериального давления и легочного сосудистого сопротивления, в генезе которых участвует СРБ, имеющий прогностическую значимость [4].

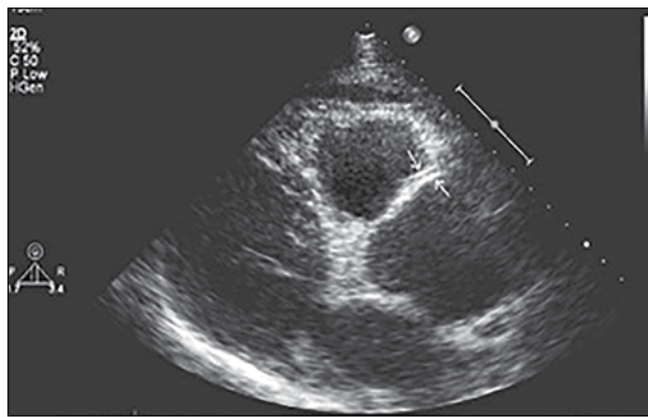


Рис. 6. ЭхоКГ пациента 48 лет с АС: расслаивающаяся аневризма аорты. Собственное наблюдение

Нарушения ритма и проводимости при АС

Нарушения ритма и проводимости как частые внесуставные проявления СпА могут дебютировать до появления первых суставных симптомов СпА, что, несомненно, требует правильной трактовки, клинической настороженности и раннего выявления. Наиболее доступный метод исследования – электрокардиография (ЭКГ). А. Yildirig и соавт. продемонстрировали, что расчет дисперсии QT на ЭКГ дает ценную информацию о возможном развитии аритмии [67]. Таким образом, пациенты с повышенным риском развития аритмий могут быть направлены для более детального обследования в оценке кардиальных признаков ревматического заболевания.

Наиболее часто наблюдаемым признаком поражения СС-системы у пациентов с АС является аномалия проводимости, которая обычно предшествует другим характерным для АС кардиальным проявлениям, таким как недостаточность клапанов [32]. Нарушения проводимости было обнаружено

у 5-10% пациентов с АС. У части HLA-B27-позитивных пациентов суставные симптомы АС отсутствовали, однако было обнаружено нарушение проводимости; 20% пациентов с постоянным кардиостимулятором оказались HLA-B27-позитивными. Было обнаружено, что нарушение АВ-проводимости в виде АВ-блокады 1 степени имело значительно более высокую распространенность у пациентов с АС, чем в обычной популяции, а нарушения проводимости связаны с активностью и продолжительностью заболевания. Среди пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу АВ-блокад, больные АС встречались в 15 раз чаще, чем в общей популяции [32]. По данным еще одного исследования, частота АВ-блокады 2-3 степени составляла 0,9 случая на 1000 пациенто-лет при АС, 1,2 случая на 1000 пациенто-лет при ПсА и 0,7 случая на 1000 пациенто-лет при недифференцированном СпА. В то же время данные нарушения проводимости в общей популяции встречались с более низкой частотой – 0,4 случая на 1000 пациенто-лет [9]. Частота развития АВ-блокад высоких градаций при АС была в 2,3 раза выше, чем в общей популяции, что требовало более частых кардиохирургических вмешательств – постановки кардиостимулятора. Потребность в постановке «пейсмекера» у пациентов с АС достоверно выше, чем в общей популяции, – в 2,1 раза.

Существуют две теории этиологии нарушений проводимости у пациентов с АС: воспаление, которое приводит к повреждению межжелудочковой перегородки, и дисфункции АВ-узла в результате нарушения проведения импульса от синоатриального узла. Эти процессы обуславливают возникновение суправентрикулярной экстрасистолической аритмии и формирование АВ-блокад [67]. E. Toussiro и соавт. предположили, что также нарушения вегетативной нервной системы могут приводить к дефектам проводимости и аритмиям, следовательно, неблагоприятно влиять на прогноз заболевания [60]. Кроме того, в данном исследовании у пациентов с АС уровень СРБ, СОЭ, тяжесть заболевания прямо коррелировали с тяжестью поражения вегетативной нервной системы [60]. Такие же данные о корреляции воспалительной активности патологического процесса и тяжести вовлечения нервной системы были получены и в нашем исследовании [3].

Иногда дилатация аорты и сдавление ею межжелудочковой перегородки приводит ко 2-3 степени АВ- и фасцикулярным блокадам [55]. Есть данные о развитии синоатриальной блокады у пациентов с АС [12].

Представлен клинический случай нарушения проводимости у пациента с АС в дебюте заболевания. 22-летний мужчина предъявлял жалобы на боль в пояснице, уменьшающуюся после физической нагрузки и усиливающуюся после отдыха, в течение последних 1,5 лет. На рентгенограмме крестцово-позвоночных сочленений выявлен двусторонний сакроилеит III стадии (рис. 7), HLA-B27-положительный. Патологии со стороны кожи, глаз, кишечника и мочеполовой системы не выявлено. Согласно модифицированным критериям Нью-Йоркской классификации АС пациенту был выставлен соответствующий диагноз. Индексы активности BASDAI и BASMI составляли 4,8 и 2 соответственно. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 2 мес не дал положительного ответа. Было инициировано лечение этанерцептом, через 6 мес боль в пояснице значительно уменьшилась. Однако пациент отметил синкопальный эпизод 2 мес назад; проведена ЭКГ, на которой выявлена полная АВ-блокада (рис. 8). В дальнейшем пациенту была проведена имплантация кардиостимулятора DDD-R.

Риск развития кардиальных осложнений увеличивается с возрастом пациента, продолжительностью АС, наличием HLA-B27 и поражения периферических суставов [61]. СС-проявления обычно возникают при длительном течении АС, однако могут возникать и в более ранние сроки, как было продемонстрировано в нашем клиническом наблюдении.

Еще одним частым нарушением ритма при СпА является фибрилляция предсердий (ФП). Она встречается с частотой 7,1 случая на 1000 пациенто-лет при АС по сравнению с контролем – 5,5 случая на 1000 пациенто-лет [9]. Возможно, с более высокой частотой ФП связан также более высокий риск развития инсультов у пациентов с АС, а также с ПсА [36, 53]. Сегодня получены данные многочисленных исследований, в которых было продемонстрировано, что псориаз и ПсА ассоциированы с ФП и ишемическим инсультом независимо от возраста, пола, коморбидной патологии, сопутствующего лечения и социально-экономического статуса [6]. Воспаление и оксидативный стресс считаются ведущими патофизиологическими факторами такой взаимосвязи.

Дисфункция ЛЖ

В настоящее время известно, что АС ассоциирован не только с патологией аорты и нарушением проводимости, но и с такими кардиальными осложнениями, как диастолическая дисфункция ЛЖ, перикардит, СН и кардиомегалия [35].

ЭхоКГ у пациентов с АС дает возможность выявить изменения не только эндокарда, перикарда, клапанного аппарата сердца, но и геометрии сердца, позволяя визуализировать наличие гипертрофии ЛЖ. Такие изменения необходимо учитывать при оценке статуса больного, поскольку увеличение массы миокарда ЛЖ ведет в дальнейшем к диастолической дисфункции и способствует неполноценной коронарной перфузии [14]. Не было полностью выяснено, являются ли изменения со стороны СС-системы в результате развития АС вторичными по отношению к первичному вовлечению кардиомиоцитов или вторичными по отношению к первичному вовлечению клапанов и аорты. Существуют дополнительные, негемодинамические факторы развития гипертрофии миокарда ЛЖ у больных АС – персистирующее системное воспаление и эндотелиальная дисфункция [2, 57].

В некоторых исследованиях, в которых изучалась функция ЛЖ у пациентов с АС, сообщается не только о диастолической, но и о систолической дисфункции [66]. D.A. Brewerton и соавт. при проведении клинического, ЭхоКГ- и гистопатологического исследований пациентов с АС обнаружили различную степень систолической дисфункции у 50% исследуемых с явными нарушениями сократительной функции [13]; наиболее выраженной оказалась диастолическая дисфункция, в первую очередь ЛЖ. Согласно гистопатологическим данным



Рис. 7. Рентгенография сакроилеальных сочленений. Двусторонний сакроилеит III стадии. Пациент 22 лет с АС, HLA-B27-положительный, клинически дебют заболевания – 1,5 года назад. Собственное наблюдение

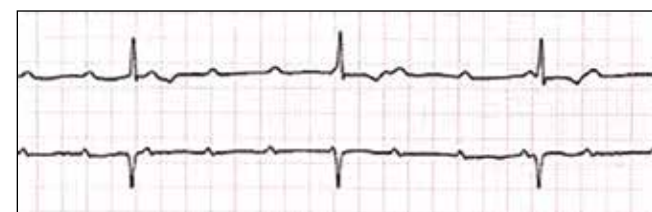


Рис. 8. Полная АВ-блокада по данным ЭКГ. Пациент 22 лет с АС, HLA-B27-положительный, клинически дебют заболевания – 1,5 года назад. Собственное наблюдение

авторы обнаружили преимущественно воспалительные изменения миокардиальной ткани. В своих исследованиях А. Yıldırım и соавт. [68] специально изучали диастолическое наполнение ЛЖ у пациентов с АС, демонстрируя статистически значимое замедление скорости раннего (скорость E-волны) и позднего (скорость A-волны) диастолического наполнения. У этих пациентов соотношение скорости раннего и позднего диастолического наполнения было достоверно меньше, чем в группе контроля. Аналогичные данные получены и другими исследователями [25], которые оценивали диастолическую дисфункцию во время физической активности, используя метод радионуклидной ангиографии. Однако диастолическая дисфункция при АС обычно не является столь выраженной, чтобы вызвать диастолическую СН.

Влияние медикаментозных агентов на развитие СС-заболеваний при АС

Терапевтические агенты, такие как ингибиторы ФНО- α , подавляя воспалительную активность, оказывают влияние на снижение частоты возникновения кардиоваскулярных событий при АС. На фоне приема ингибиторов ФНО- α обнаружены изменения уровня липидов у пациентов с АС [29, 63]: повышение уровня общего ХС (+4,6%), ХС липопротеинов низкой плотности (+4,3%) и ЛПВП (+3,7%) после лечения ингибиторами ФНО- α в течение 52 нед [29] одновременно с существенным снижением уровня воспаления. Изменения концентраций липидов были продемонстрированы и в другой когорте пациентов с АС, получавших в течение 12 нед этанерцепт [63]. Во время терапии уровни СРБ значительно снизились на фоне увеличения уровней ЛПВП и аполипопротеина А. Это привело к улучшению соотношения общего ХС/ЛПВП (от 3,9 до 3,7) и аполипопротеина В / аполипопротеина А₁, которое со временем уменьшилось на 7,5%. В проспективном когортном исследовании субклинический атеросклероз сонной артерии у пациентов с АС после лечения ингибиторами ФНО- α стабилизировался или замедлил прогрессирование [64], что отражает снижение риска развития СС-осложнений у этих пациентов. После 1 года лечения ингибиторами ФНО- α наблюдалось улучшение скорости пульсовой волны аорты, уменьшение прогрессирования толщины КИМ [7]. Однако эти многообещающие результаты должны получить дальнейшее подтверждение в рандомизированных клинических исследованиях.

Подводя итоги, необходимо еще раз подчеркнуть, что АС ассоциирован с поражением СС-системы и значительно влияет на СС-смертность и заболеваемость. Именно поражение СС-системы является одним из частых и ярких внесуставных проявлений СПА.

Наиболее характерными для АС являются такие кардиальные проявления:

- аортит;
- aortic bump;
- аортальная регургитация (реже – митральная регургитация);
- миокардиальный фиброз;
- нарушения проводимости – АВ-блокады 1-3 степени;
- коронарная болезнь сердца;
- дисфункция ЛЖ вследствие патологического ремоделирования миокарда и СН.

Эти состояния длительное время могут носить бессимптомный характер и выявляться только при целенаправленном диагностическом поиске. У пациентов с АС установлено также увеличение частоты традиционных факторов риска (дислипидемия, курение, метаболический синдром и др.), повышение острофазовых показателей (СОЭ, СРБ и др.), наличие системного воспалительного процесса. Необходимо также помнить о возможном развитии urgentных кардиологических ситуаций у пациентов с АС. При острой боли в груди у пациентов с АС прежде всего следует исключить расслоение аорты и при необходимости выполнить неотложные мероприятия. Особое внимание также следует уделять синкопальным состояниям, которые могут быть проявлением нарушений проводимости.

Таким образом, кардиологическое обследование пациентов с АС должно быть проведено в рутинном порядке, особенно у лиц с продолжительным анамнезом заболевания, вовлечением периферических суставов и положительным HLA-B27. Тот факт,

что вовлечение в патологический процесс СС-системы может возникнуть до появления клинических характерных признаков АС, должен настоятельно рекомендовать ревматологов, терапевтов и кардиологов для исключения данного заболевания. Проведение ЭКГ и ЭхоКГ должно быть частью рутинного менеджмента пациентов с АС с целью оценки кардиоваскулярного риска и ранней диагностики поражений СС-системы.

Литература

1. Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Мухортова О.В., Асланиди И.П., Бунчук Н.В. (2013). Аортит при анкилозирующем спондилите: возможности диагностики и лечения. Науч.-практич. ревматол. 51 (4): 451-455.
2. Поддубный Д.А., Ребров А.П. (2007). Гипертрофия и ремоделирование левого желудочка у больных анкилозирующим спондилитом: роль дисфункции эндотелия. Регионар. кровооб. микроцир. 74 (7): 73-8.
3. Синяченко О.В., Егудина Е.Д., Селезнева С.В. и др. (2016). Периферическая нейропатия при воспалительных заболеваниях суставов. Укр. ревматол. журн. 64 (2): 34-39.
4. Синяченко О.В., Егудина Е.Д., Чернышова О.Е. и др. (2017). Ангиопатия при анкилозирующем спондилите. Боль. Суставы. Позвоночник. 7 (1): 78-82.
5. Afeltra A., Gentilucci U.V., Rabitti C., et al. (2005). Retroperitoneal fibrosis and ankylosing spondylitis: which links? Semin. Arthr. Rheum. 35: 43-8.
6. Ahlehoff O., Gislason G.H., Jorgensen C.H., et al. (2012). Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. Eur. Heart J. 33 (16): 2054-2064.
7. Angel K., Provan S.A., Fagerhol M.K., et al. (2012). Effect of 1-year anti-TNF-alpha therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. Am. J. Hypertens. 25 (6): 644-50.
8. Bakland G., Gran J.T., Nossent J.C. (2011). Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. Ann. Rheum. Dis. 70 (11): 1921-5.
9. Bengtsson K., Forblad-d'Elia H., Lie E., et al. (2018). Risk of cardiac rhythm disturbances and aortic regurgitation in different spondyloarthritis subtypes in comparison with general population: a register-based study from Sweden. Ann. Rheum. Dis. 77 (4): 541-548.
10. Bergfeldt L., Insulander P., Lindblom D., et al. (1988). HLA-B27: An important genetic risk factor for lone aortic regurgitation and severe conduction system abnormalities. Am. J. Med. 85: 12-8.
11. Bergfeldt L. (1997). HLA-B27-associated cardiac disease. Ann. Intern. Med. 127: 621-9.
12. Bergfeldt L., Vallin H., Edhag O. (1984). Complete heart block in HLA-B27 associated disease. Electrophysiological and clinical characteristics. Br. Heart J. 51: 184-8.
13. Brewerton D.A., Gibson D.G., Goddard D.H., et al. (1987). The myocardium in ankylosing spondylitis. A clinical, echocardiographic, and histopathological study. Lancet, 1 (8540): 995-998.
14. Brunner F., Kunz A., Weber U., et al. (2006). Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population? Clin. Rheumatol. 25: 24-9.
15. Buckley D.I., Fu R., Freeman M., et al. (2009). C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis for the U. S. Preventive Services Task Force. Ann. Intern. Med. 151: 483-95.
16. Bulkley B.H., Roberts W.C. (1973). Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients. Circulation, 48: 1014-27.
17. Caliskan M., Erdogan D., Gullu H., et al. (2008). Impaired coronary microvascular and left ventricular diastolic functions in patients with ankylosing spondylitis. Atherosclerosis, 196 (1): 306-312.
18. Choy E., Sattar N. (2009). Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. Ann. Rheum. Dis. 68: 460-9.
19. Divecha H., Sattar N., Rumley A., et al. (2005). Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. Clin. Sci. (Lond.), 109 (2): 171-176.
20. Dougados M., Baeten D. (2011). Spondyloarthritis. Lancet, 377 (9783): 2127-37.
21. El Maghraoui A. (2011). Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. Eur. J. Intern. Med. 22: 554-560.
22. Eriksson J.K., Jacobsson L., Bengtsson K., Askling J. (2017). Is ankylosing spondylitis a risk factor for cardiovascular disease, and how do these risks compare with those in rheumatoid arthritis? Ann. Rheum. Dis. 76 (2): 364-370.
23. Essers I., Stolwijk C., Boonen A., et al. (2016). Ankylosing spondylitis and risk of ischemic heart disease: a population-based cohort study. Ann. Rheum. Dis. 75 (1): 203-9.
24. Gonzalez-Juanatey C., Vazquez-Rodriguez T.R., Miranda-Filloo J.A., et al. (2009). The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. Medicine (Baltimore), 88: 358-65.
25. Gould B.A., Turner J., Keeling D.H., et al. (1995). Myocardial dysfunction in ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 51 (2): 227-232.
26. Gupta B.K., Panwar R.B., Kabra P.K., et al. (2003). Ankylosing spondylitis in association with mitral stenosis, mitral regurgitation, and aortic regurgitation: a case report and review of the literature. Echocardiography, 20 (3): 275-7.
27. Hagan P.G., Nienaber C.A., Isselbacher E.M., et al. (2000). The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. JAMA, 283 (7): 897-903.
28. Han C., Robinson D.W. Jr., Hackett M.V., et al. (2006). Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. J. Rheumatol. 33 (11): 2167-72.
29. Heslinga S.C., Peters M., Ter Wee M., et al. (2015). Reduction of inflammation drives lipid changes in ankylosing spondylitis. J. Rheumatol. 42 (10): 1842-5.
30. Kaneko S., Yamashita H., Sugimori Y., et al. (2014). Ankylosing spondylitis-associated aortitis: a case report. Springer Plus, 3: 509.

31. Kang E., Choi S., Lee S., Park Y. (2007). Atherogenic lipid profile in ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 66 (11): 399.
32. Kazmierczak J., Peregut-Pogorzelska M., Biernawska J., et al. (2007). Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in patients with ankylosing spondylitis. Angiology, 58 (6): 751-756.
33. Klingberg E., Svealy B.G., Tang M.S., et al. (2015). Aortic Regurgitation Is Common in Ankylosing Spondylitis: Time for Routine Echocardiography Evaluation? Am. J. Med. 128 (11): 1244-1250.
34. Krarup N., Poulsen S., Baandrup U. (2007). Aorto-mitral inflammation in rheumatological disease: transoesophageal echocardiographic presentation. Eur. J. Echocardiography, 8 (5): 346-51.
35. Lautermann D., Braun J. (2002). Ankylosing spondylitis cardiac manifestations. Clin. Exp. Rheumatol. 20 (28): 11-15.
36. Lin C.W., Huang Y.P., Chiu Y.H., et al. (2014). Increased risk of ischemic stroke in young patients with ankylosing spondylitis: a population-based longitudinal follow-up study. PLoS One, 9 (4): e94027.
37. Litmanovic D.E., Yildirim A., Bankier A.A., et al. (2012). Insights into imaging of aortitis. Insights Imaging, 3 (6): 545-560.
38. Looi J.L., Pui K., Hart H., et al. Valvulitis and aortitis associated with ankylosing spondylitis: early detection and monitoring response to therapy using cardiac magnetic resonance imaging. Int. J. Rheum. Dis. 2011; 14 (4): e56-8.
39. Luckie M., Irion L., Khattar R.S. (2009). Severe mitral and aortic regurgitation in association with ankylosing spondylitis. Echocardiography, 26 (6): 705-10.
40. Mathieu S., Pereira B., Soubrier M. (2015). Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updated meta-analysis. Semin. Arthritis. Rheum. 44 (5): 551-5.
41. Mathieu S., Gossec L., Dougados M., et al. (2011). Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. Arthr. Care Res. 63 (4): 557-63.
42. Meszaros I., Morocz J., Szilvi J., et al. (2000). Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. Chest, 117 (5): 1271-1278.
43. Momeni M., Taylor N., Tehrani M. (2011). Cardiopulmonary Manifestations of Ankylosing Spondylitis International Journal of Rheumatology, Article ID728471.
44. Moysakakis I., Gialafos E., Vassiliou V.A., et al. (2009). Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with ankylosing spondylitis. Scand J. Rheumatol. 38 (3): 216-221.
45. Ozkan Y. (2016). Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis. Clin. Med. Res. 8 (6): 427-430.
46. Palazzia C., Salvaranib C., D'Angeloa S., et al. (2011). Aortitis and periaortitis in ankylosing spondylitis. Joint Bone Spine, 78 (5): 451-5.
47. Park S.H., Sohn I.S., Joe B.H., et al. (2012). Early cardiac valvular changes in ankylosing spondylitis: a transesophageal echocardiography study. J. Cardiovasc. Ultrasound, 20: 30-36.
48. Parums D.V. (1990). The spectrum of chronic periaortitis. Histopathology, 16: 423-31.
49. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D., et al. (2010a). EULAR evidence based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann. Rheum. Dis. 69: 325-31.
50. Peters M.J., van der Horst-Bruinsma I.E., Dijkmans B.A., Nurmohamed M.T. (2004). Cardiovascular risk profile of patients with spondyloarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Semin. Arthr. Rheum. 34 (3): 585-92.
51. Peters M.J., Visman I., Nielen M.M., et al. (2010b). Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? Ann. Rheum. Dis. 69 (3): 579-81.
52. Prati C., Claudepierre P., Pham T., Wendling D. (2011). Mortality in spondyloarthritis. Joint Bone Spine, 78 (5): 466-70.
53. Rhee T.M., Lee J.H., Choi E.K., et al. (2017). Increased Risk of Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients with Severe Psoriasis: a Nationwide Population-based Study. Sci. Rep. 7 (1): 9973.
54. Roifman I., Beck P.L., Anderson T.J., et al. (2011). Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: a systematic review. Can. J. Cardiol. 27: 174-182.
55. Roldan C.A., Chavez J., Wiest P.W., et al. (1998). Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. J. Am. Coll. Cardiol. 32: 1397-404.
56. Roldan C.A. (2008). Valvular and coronary heart disease in systemic inflammatory diseases: Systemic Disorders in heart disease. Heart, 94: 1089-1101.
57. Syniachenko O.V., Yehudina Ye.D., Chernyshova O.Ye., et al. (2018). Nature of endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis. The unity science, 4: 109-112.
58. Szabo S.M., Levy A.R., Rao S.R., et al. (2011). Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: A population-based study. Arthr. Rheum. 63 (11): 3294-304.
59. Taarit Ben Ch., Kaffel D., Ben Maiz H., Khedher A. (2008). Cardiovascular manifestations in ankylosing spondylitis. Concerning 210 cases. Tunis Med. 86 (6): 546-9.
60. Toussiot E., Bahjaoui-Bouhaddi M., Poncet J.C., et al. (1999). Abnormal autonomic cardiovascular control in ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 58 (8): 481-487.
61. Ulusoy V., Ates A., Cicekioglu H., et al. (2006). Third-degree heart block developing in a female patient with HLA-B27 positive ankylosing spondylitis. Rheumatol. Int. 26 (8): 779-80.
62. Vaglio A., Palmisano A., Corradi D., et al. (2007). Retroperitoneal fibrosis: evolving concepts. Rheum. Clin. North Am. 33: 803-17.
63. van Eijk I.C., de Vries M.K., Levels J.H., et al. (2009). Improvement of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high-density lipoprotein composition upon tumor necrosis factor blockade: a prospective cohort study in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 60 (5): 1324-30.
64. van Sijl A.M., van Eijk I.C., Peters M.J., et al. (2015). Tumor necrosis factor blocking agents and progression of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 74 (1): 119-23.
65. Verma I., Krishan P., Syngle A. (2015). Predictors of Atherosclerosis in Ankylosing Spondylitis Rheumatol. Ther. 2 (2): 173-182.
66. Yang D.H. (2012). Ankylosing Spondylitis and Cardiac Abnormalities. J. Cardiovasc. Ultrasound, 20 (1): 23-24.
67. Yildirim A., Aksoyek S., Calguneri M., et al. (2000). QT dispersion as a predictor of arrhythmic events in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatology, 39 (8): 875-879.
68. Yildirim A., Aksoyek S., Calguneri M., et al. (2002). Echocardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. Clin. Rheumatol. 21 (2): 129-134.

Арикстра 7,5 мг

arixtra

Вже в Україні

Не всі ін'єкційні антикоагулянти однакові*



* Фондапаринукс – синтетичний та селективний інгібітор фактора Ха.



Коротка інформація по препарату АРИКСТРА (фондапаринукс*) 7.5 мг Розчин для ін'єкцій у попередньо заповнених шприцах

Лікування гострого тромбозу глибоких вен, лікування гострої тромбоемболії легеневої артерії, крім як у гемодинамічно нестабільних пацієнтів або пацієнтів, яким необхідний тромболізис або легенева емболектомія.

Спосіб застосування та дози. Рекомендованою дозою АРИКСТРА для підшкірного ведення є: 5 мг – для пацієнтів з масою тіла менше 50 кг; 7,5 мг – для пацієнтів з масою тіла 50–100 кг; 10 мг – для пацієнтів з масою тіла понад 100 кг. Ін'єкцію вводять 1 раз на добу. Тривалість лікування має становити не менше 5 днів, і припиняти його можна не раніше, ніж буде можливим переведення на адекватну терапію пероральними антикоагулянтами (значення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) від 2 до 3). Супутню терапію пероральними антикоагулянтами слід починати якомога раніше, зазвичай протягом 72 годин. Середня тривалість застосування препарату у клінічних дослідженнях становила 7 днів, клінічний досвід застосування лікарського засобу протягом більше 10 днів обмежений. АРИКСТРУ застосовувати у формі глибокої підшкірної ін'єкції, хворий має перебувати у положенні лежачи. Місцями введення повинні бути попеременно ліва та права передньобочка або ліва та права задньобочка стінки живота. Щоб уникнути втрати препарату, не слід видаляти пухирець повітря з попередньо наповненого шприца перед ін'єкцією. Голку слід вводити на всю довжину перпендикулярно у складку шкіри, затиснену між великим і вказівним пальцями; протягом усього введення складку шкіри необхідно тримати затисненою. АРИКСТРУ застосовувати лише під контролем лікаря. Підшкірну ін'єкцію вводять так само, як і у разі застосування класичного шприца. Перед застосуванням розчин для ін'єкцій необхідно візуально контролювати щодо відсутності видимих

часток і зміни забарвлення.

Побічні реакції. Найчастіше реєстровані серйозні небажані реакції при застосуванні фондапаринуксу – це геморагічні ускладнення (у різних ділянках, включаючи рідкісні випадки внутрішньочерепної/внутрішньомозкової та ретроперитонеальної кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Безпеку фондапаринуксу оцінювали у 2517 пацієнтів, яких лікували від венозних тромбоемболій і яким застосовували фондапаринукс в середньому протягом 7 днів.

Інфекції та інвазії: поодинокі: післяопераційні ранові інфекції. Кров та лімфатична система: часті: кровотеча (шлунково-кишкова кровотеча, гематурія, гематома, носова кровотеча, кровоохаркання, матково-вагінальна кровотеча, гемартроз, крововилив в око, пурпура, синці); нечасті: анемія, тромбоцитопенія, поява аномальних тромбоцитів, порушення коагуляції; поодинокі: інші кровотечі (печінкова, ретроперитонеальна, внутрішньочерепна/внутрішньомозкова), тромбоцитемія. Імунна система: поодинокі: алергічні реакції (включаючи дуже рідкі випадки ангіоневротичного набряку, анафілактоїдних/анафілактичних реакцій). Метаболізм та розлади травлення: поодинокі: гіпокаліємія, підвищення рівня небілкового азоту (Npn)(2). Нервова система: нечасті: головний біль; поодинокі: тривога, сонливість, вертиго, запаморочення, сплутаність свідомості. Серцево-судинна система: поодинокі: артеріальна гіпотензія. Дихальна система та органи грудної клітки: поодинокі: задишка, кашель. Травний тракт: нечасті: нудота, блювання. поодинокі: диспепсія, абдомінальний біль. Гепатобіліарна система: нечасті: збільшення рівня печінкових ферментів, порушення функціональних печінкових тестів. Шкіра та підшкірні тканини: нечасті: еритематозні висипання, свербіж. Загальні порушення та порушення у місці введення: нечасті: біль, набряк, периферичний набряк, гарячка, виділення з рани; поодинокі: біль у грудях, біль у ногах, гіперемія, набряк геніталій, відчуття припливів, реакція у місці введення, підвищена втомлюваність, втрата свідомості.

арикстра

фондапаринукс

Протипоказання. Встановлена алергія до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату. Активна клінічно значуща кровотеча. Гострий бактеріальний ендокардит. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 20 мл/хв).

Особливі вказівки. АРИКСТРУ не слід призначати вагітним жінкам, за винятком випадків, коли очікувана користь від застосування буде переважати потенційний ризик для плода. Протягом лікування препаратом годування груддю не рекомендується. Використання АРИКСТРИ для лікування дітей та підлітків заборонено.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Препарати, що можуть збільшувати ризик кровотечі, не слід застосовувати одночасно з АРИКСТРОЮ, за винятком антагоністів вітаміну К, що застосовуються для лікування венозних тромбоемболій. Якщо таке сумісне застосування є необхідним, його слід проводити під ретельним контролем. У результаті клінічних досліджень було доведено, що сумісне застосування з пероральними антикоагулянтами (варфарином), антиагрегантами (ацетилсаліцилова кислота), нестероїдними протизапальними препаратами (піроксикамом) і серцевими глікозидами (дигоксином) суттєво не впливає на фармакокінетику фондапаринуксу.

Форми випуску. Розчин для ін'єкцій у попередньо заповнених шприцах 0,6 мл (7,5 мг);
Умови зберігання. Зберігати при температурі нижче +25 °С. Не заморозувати.

Термін придатності. З роки.
Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням препарату АРИКСТРА обов'язково ознайомтеся з інструкцією для застосування, що додається до лікарського засобу.

Виробник: Аспен Нотер Дам де Бондевіль, Франція.

Власник РП: Аспен Фарма Трейдінг Лімітед, 3016 Лейк Драйв, Сітівест Бізнес Кампус, Дублін 24, Ірландія
Торговельні марки АРИКСТРА, АСПЕН, належать або використовуються групою компаній Аспен

©2018 Група компаній Аспен або його ліцензіар. Усі права захищені.

Р.П. №УА/6804/01/02, оформлене 10.11.2017 (рішення про державну перереєстрацію лікарських засобів затверджене наказом МОЗ України від 08.11.2017 №1385)

Інформація призначена виключно для лікарів, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику.

Залити медичної інформації: Aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препарату та залити медичної інформації за тел +380893202418

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Аспен Фарма Іреланд Лімітед»

01030 м. Київ, вул. Богдана Хмельницького, 19-21, поверх 5.

www.aspenpharma.com

Термін дії матеріалу до 14.08.2020



Как выбрать инъекционный антикоагулянт при острых сосудистых состояниях: что говорят современные рекомендации

Немедленная антикоагуляция с помощью инъекционных препаратов – это то, что спасает жизнь пациентам с острыми венозными и артериальными тромбозами. От того, насколько быстро будет пройден этот этап лечения и насколько правильным будет выбор антикоагулянта и его дозировок с учетом результатов стратификации рисков, зависит не только ближайший, но и отдаленный прогноз пациента. Выбор инъекционных антикоагулянтов не так велик, и каждому из них отведена определенная роль в лечении острого коронарного синдрома (ОКС) и венозных тромбозов (ВТЭ). Однако даже при таком небольшом перечне препаратов иногда нелегко сделать выбор, поскольку необходимо учитывать все нюансы конкретной клинической ситуации. В данной публикации мы рассмотрим место и режимы применения фондапаринукса в соответствии с современными европейскими рекомендациями по лечению пациентов с наиболее распространенными острыми сосудистыми состояниями, которые ежегодно становятся причиной смерти миллионов людей во всем мире – ВТЭ и ОКС.

Инъекционная антикоагулянтная терапия при тромбозах легочной артерии (ТЭЛА)

Пациентам с острой ТЭЛА антикоагулянты рекомендуются с целью предотвращения ранней смерти и рецидива эпизода ВТЭ. Лечение острой фазы состоит в применении парентеральных антикоагулянтов (нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярного гепарина (НМГ) или селективного ингибитора Ха фактора фондапаринукса) в первые 5-10 дней. У пациентов с высокой или промежуточной клинической вероятностью ТЭЛА применение парентеральных антикоагулянтов (НФГ, НМГ, фондапаринукса) следует начинать как можно быстрее, пока ожидаются результаты диагностических исследований (табл. 1). Цель данной тактики – обеспечить немедленный антикоагулянтный эффект.

Какие инъекционные антикоагулянты предпочтительны для начальной антикоагулянтной терапии при ТЭЛА?

Предпочтение отдается НМГ или фондапаринуксу перед НФГ, что обусловлено меньшим риском возникновения серьезных кровотечений и рядом недостатков НФГ, среди которых:

- вариабельность антикоагулянтного и антитромбинового эффектов, что обусловлено высокой степенью связывания с белками плазмы;
- узкое терапевтическое «окно» значений активированного частичного тромбопластинового времени – АЧТВ (50-75 с, или 1,5-2,5 раза от существующей

в лаборатории нормы) и связанная с этим необходимость частого мониторинга значений АЧТВ. Это создает значительные неудобства, учитывая, что тест определения АЧТВ не стандартизован;

– короткий антикоагулянтный эффект (несколько часов после окончания в/в инфузии), высокая частота «синдрома отмены», несмотря на сопутствующую анти-тромбоцитарную терапию;

– высокий риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении, которая может возникнуть через 5-10 дней после лечения гепарином.

В каких ситуациях можно рекомендовать применение НФГ?

НФГ рекомендуется пациентам, у которых рассматривается прямая реперфузия, а также в случаях выраженного снижения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) или при наличии выраженного ожирения. Эти рекомендации основаны на коротком времени полувыведения НФГ и возможности быстрого блокирования протамином.

В каких дозах фондапаринукс применяется для лечения и профилактики ВТЭ?

У пациентов с острым тромбозом глубоких вен (ТГВ) или ТЭЛА фондапаринукс применяют однократно в течение суток, подкожно в дозе 7,5 мг (5 мг – пациентам с массой тела <50 кг; 10 мг – при массе тела >100 кг),

в течение 5 дней до достижения международного нормированного отношения (МНО) >2,0.

Доказательная база фондапаринукса в профилактике и лечении ВТЭ

Эффекты фондапаринукса в лечении острого симптомного ТГВ и ТЭЛА изучали в серии исследований MATISSE, где проводили его сравнение с эноксапарином (у пациентов с ТГВ – MATISSE DVT) и с НФГ (у пациентов с ТЭЛА – MATISSE PE). Дизайн исследования предусматривал назначение фондапаринукса в фиксированных дозах, соответствовавших весу пациентов: <50 кг – 5 мг, от 50 до 100 кг – 7,5 мг, >100 кг – 10 мг. Препарат вводили подкожно в дозе 7,5 мг 1 р/сут (5 мг – пациентам с массой тела <50 кг; 10 мг – при массе тела >100 кг) в течение 5 дней до достижения МНО >2,0. Антагонисты витамина К назначали во всех группах через 72 ч с дальнейшим контролем МНО.

Первичной конечной точкой эффективности в исследовании MATISSE были: повторное проявление симптомных ВТЭ (задокументированный рецидив ТГВ, ТЭЛА, смерть вследствие ТЭЛА или же если ТЭЛА как причину нельзя было исключить). В качестве первичной конечной точки безопасности оценивали частоту серьезных кровотечений на раннем этапе лечения или смерти на протяжении 3 мес после развития события.

Согласно полученным результатам исследования MATISSE DVT, на протяжении последующих 3 мес наблюдения не было выявлено существенной разницы в частоте развития повторных ВТЭ, больших кровотечений и смерти у пациентов с ТГВ, получавших фондапаринукс однократно в течение суток подкожно, в сравнении с эноксапарином в дозе 1 мг/кг массы тела 2 р/сут (рис. 1). Профили безопасности также были сопоставимы в обеих группах.

В исследовании MATISSE PE установлено, что у пациентов с ТЭЛА, которым проводили терапию фондапаринуксом в сравнении с НФГ (первичное болюсное введение в/в и скорректированная по АЧТВ непрерывная инфузия), фондапаринукс по крайней мере так же эффективен, как и стандартная терапия с применением НФГ. Частота серьезных кровотечений в исследовании была низкой в обеих группах (рис. 2).

Рекомендации	Класс	Уровень
ТЭЛА с шоком или гипотонией (высокого риска)		
Рекомендовано без задержки начать антикоагулянтную терапию НФГ	I	C
ТЭЛА без шока или гипотонии (среднего/низкого риска)		
Если клиническая вероятность легочной эмболии высокая или средняя, необходимо начать антикоагулянтную терапию, не дожидаясь завершения обследования	I	C
У большинства пациентов антикоагулянтную терапию рекомендуется начать с НМГ или фондапаринукса	I	A
Параллельно с парентеральной антикоагуляцией рекомендуется начать терапию антагонистами витамина К по уровню МНО (целевое МНО – 2,0-3,0)	I	B
Ривароксабан (15 мг 2 р/сут 3 нед, далее 5 мг 1 р/сут) может служить альтернативой сочетанию парентеральной антикоагуляции и антагонистов витамина К	I	B
Апиксабан (10 мг 2 р/сут 7 дней, далее 5 мг 2 р/сут) может служить альтернативой сочетанию парентеральной антикоагуляции и антагонистов витамина К	I	B
Дабигатран (150 мг 2 р/сут или 110 мг 2 р/сут для пациентов старше 80 лет или принимающих верапамил) может применяться вместо антагонистов витамина К после назначения парентеральных антикоагулянтов в острую фазу	I	B
Эдоксабан может применяться вместо антагонистов витамина К после назначения парентеральных антикоагулянтов в острую фазу	I	B

Рекомендации	Класс	Уровень
Парентеральную антикоагулянтную терапию рекомендуется начинать сразу после установления диагноза с учетом соотношения ишемических и геморрагических рисков	I	B
Фондапаринукс (2,5 мг подкожно ежедневно) рекомендован как препарат, обладающий наиболее благоприятным профилем эффективности и безопасности, независимо от стратегии ведения пациента	I	B
НФГ 70-100 МЕ/кг в/в (или 50-70 МЕ/кг, если одновременно применяется ингибитор GP IIb/IIIa рецепторов) рекомендован при проведении ПКВ пациентам, не получавшим никакого антикоагулянта	I	B
Если фондапаринукс применялся как начальный антикоагулянт, то во время ПКВ следует дополнительно ввести в/в болюс НФГ 85 МЕ/кг под контролем АЧТВ или 60 МЕ/кг при одновременном применении ингибитора GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов	I	B
Эноксапарин (1 мг/кг 2 р/сут) рекомендован в случае, если фондапаринукс недоступен	I	B
Если фондапаринукс или эноксапарин недоступны, показано введение НФГ с целевым АЧТВ 50-70 с или другие НМГ в определенных рекомендованных дозах	I	C

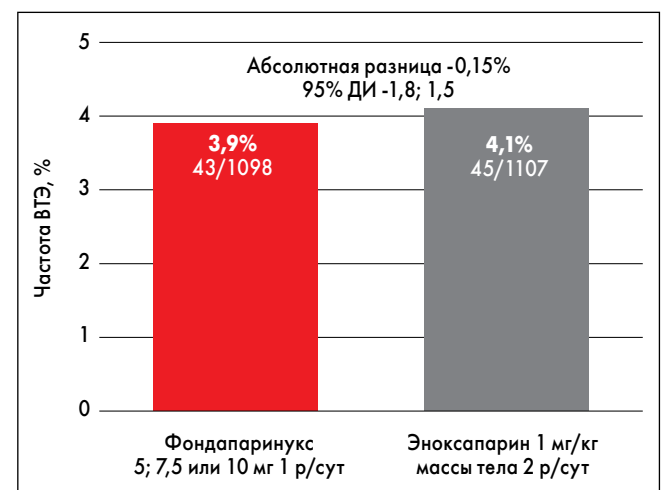


Рис. 1. Первичный критерий эффективности – ВТЭ в течение 3 мес (% пациентов)

Эффективность фондапаринукса в лечении и профилактике ВТЭ была доказана также в исследованиях CALISTO (пациенты с острым тромбозом поверхностных вен, сравнение с плацебо) и ARTEMIS (пожилые больные с острыми заболеваниями и постельным режимом >4 дней). В этих исследованиях фондапаринукс продемонстрировал эффективность в профилактике ВТЭ, симптоматического ТГВ или ТЭЛА (ARTEMIS), рецидива ТГВ или смерти (CALISTO), а также безопасность (оценивали по частоте серьезных кровотечений), сопоставимую с таковой плацебо.

Продолжение на стр. 26.

Как выбрать инъекционный антикоагулянт при острых сосудистых состояниях: что говорят современные рекомендации

Продолжение. Начало на стр. 25.

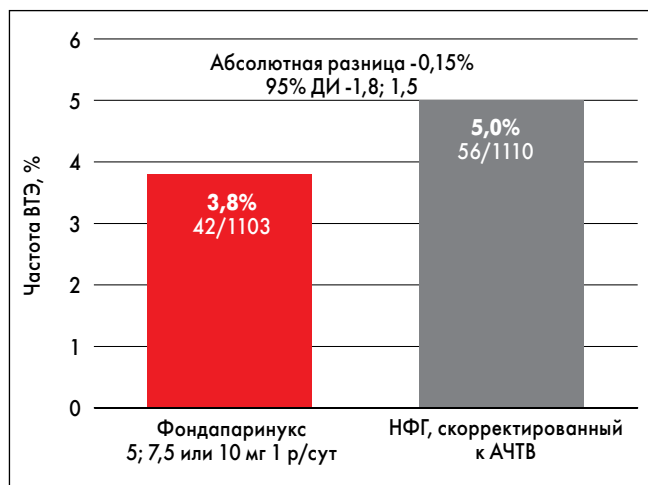


Рис. 2. Первичный критерий эффективности – рецидив ВТЭ в течение 3 мес (% пациентов)

Инъекционная антикоагулянтная терапия у пациентов с ОКС

Антикоагулянтная терапия является стандартом лечения ОКС, и на самых первых этапах развития события ключевая роль принадлежит инъекционным антикоагулянтам. Сегодня к этим препаратам предъявляются высокие требования: они должны обладать одновременно выраженным антитромботическим эффектом и низким риском развития кровотечения.

В каких ситуациях фондапаринукс является препаратом выбора?

Фондапаринукс входит в стандарты лечения ОКС и в случае ОКС без подъема сегмента ST является препаратом выбора, независимо от стратегии лечения – ранней инвазивной или консервативной.

У пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST фондапаринукс применяют для обеспечения антикоагулянтного сопровождения при тромболитизе (в первую очередь с использованием стрептокиназы) либо у пациентов, не получающих реперфузионную терапию. В случае планируемого первичного перкутанного коронарного вмешательства (ПКВ) у таких пациентов целесообразнее применять НФГ.

У каких пациентов следует ожидать наибольшей пользы от применения фондапаринукса?

Наилучший эффект фондапаринукс проявляет у пациентов с высоким риском кровотечений, в том числе у больных с умеренной почечной недостаточностью со снижением клиренса креатинина до 30–60 мл/мин.

В какой дозе применяют фондапаринукс при лечении ОКС?

Для лечения ОКС фондапаринукс используется в дозе 2,5 мг/сут; вводится в течение 8 сут, до выписки (если она наступает раньше) или до проведения успешного ПКВ.

Доказательная база фондапаринукса в лечении ОКС

Основой доказательной базы эффективности фондапаринукса в лечении пациентов с ОКС стали данные исследований OASIS-5 и OASIS-6.

OASIS-5 – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором сравнивали результаты лечения фондапаринуксом и эноксапарином у больных с ОКС без элевации сегмента ST. В исследовании сравнивали эффективность фондапаринукса в предотвращении смерти, инфаркта миокарда (ИМ), рефрактерной ишемии к 9-му дню после развития события. Первичной конечной точкой безопасности была частота больших кровотечений. Фондапаринукс назначали в дозе 2,5 мг 1 р/сут подкожно в течение 8 сут или до выписки из стационара; эноксапарин вводили в дозе 1 мг/кг подкожно 2 р/сут.

Как показали результаты исследования, фондапаринукс был не менее эффективен в сравнении с эноксапарином в предупреждении возникновения смерти, повторного инфаркта и рефрактерной ишемии. Было отмечено также достоверное снижение уровня смертности в течение 30 дней при применении фондапаринукса по сравнению с эноксапарином.

Организаторы исследования OASIS-5 отмечали, что главная его цель была достигнута – получены доказательства большей безопасности фондапаринукса в отношении риска развития больших кровотечений по сравнению с эноксапарином в лечении ОКС без подъема сегмента ST (рис. 3). Отмечено меньшее количество эпизодов всех видов кровотечений, в том числе смертельных, больших кровотечений по критериям TIMI и общих кровотечений. Преимущество фондапаринукса в снижении геморрагических осложнений сохранялось на протяжении всего исследования. Учитывая влияние кровотечений на уровень смертности у пациентов с ОКС, фондапаринукс был внесен в европейские рекомендации по лечению ОКС без элевации сегмента ST как препарат выбора для проведения антикоагулянтной терапии при любой стратегии ведения (табл. 2).

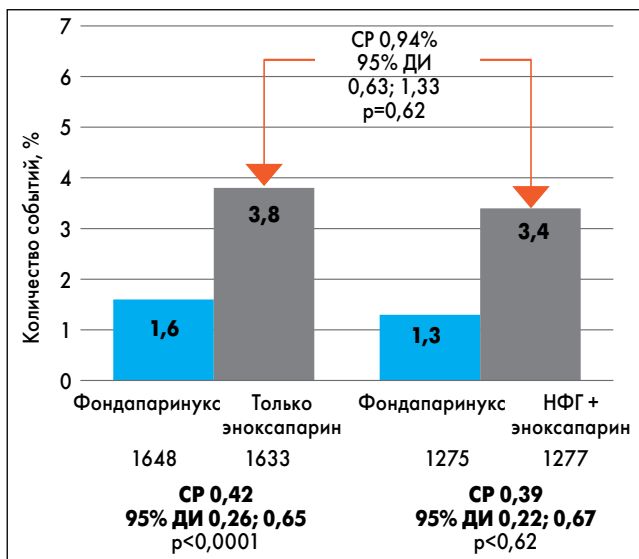


Рис. 3. Серьезное кровотечение через 48 ч после ПКВ

Эффекты фондапаринукса в лечении пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST были изучены в исследовании OASIS-6. В этом исследовании результаты применения фондапаринукса в дозе 2,5 мг 1 р/сут отличались в разных подгруппах пациентов при сравнении со стандартной терапией (НФГ). Так, у больных, которым не проводили ПКВ, введение фондапаринукса способствовало значительному снижению частоты смертельных исходов и ИМ без увеличения количества случаев кровотечений. Пациенты в группе ПКВ не получили преимуществ от применения фондапаринукса по сравнению со стандартной терапией НФГ в связи с большей частотой процедурных осложнений у тех, кому был назначен фондапаринукс. Однако в целом частота случаев смерти, ИМ и больших кровотечений в группах ПКВ и консервативной стратегии существенно не отличалась, что позволяет сделать вывод о сохранении общей клинической пользы от применения фондапаринукса (рис. 4, 5).

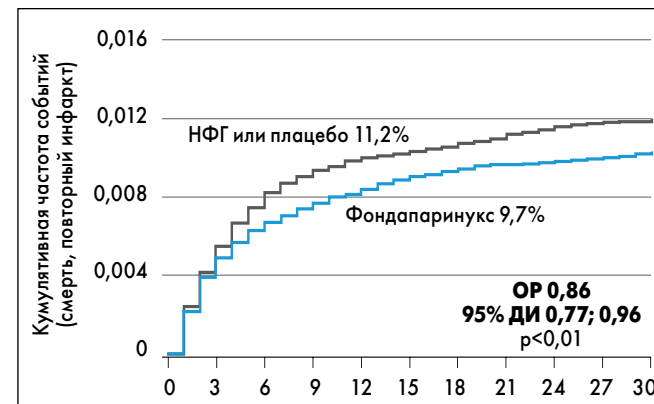


Рис. 4. Смерть или ИМ в течение 30 дней (первичные конечные точки оценки эффективности), группы 1 и 2

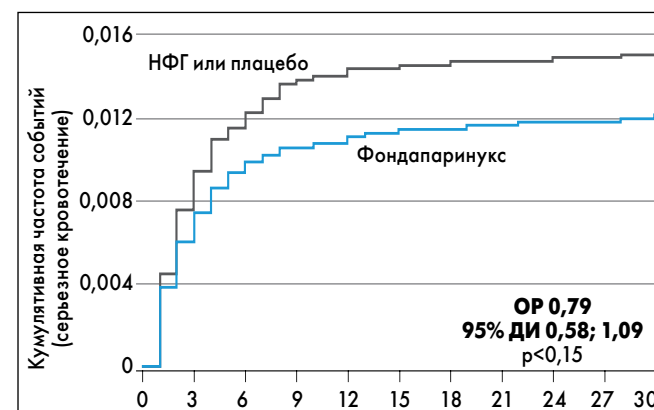


Рис. 5. Серьезное кровотечение в течение 30 дней (первичная конечная точка оценки безопасности), группы 1 и 2

Таким образом, фондапаринукс – современный инъекционный антикоагулянт, который обладает убедительной доказательной базой эффективности и безопасности в лечении ОКС и ВТЭ, внесен в действующие рекомендации по лечению острого ТГВ, ТЭЛА и ОКС. Преимуществами фондапаринукса являются: однократное введение в течение дня подкожно в дозе, подобранной в соответствии с массой тела; отсутствие необходимости в мониторинге АЧТВ; низкий риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Использование фондапаринукса в виде шприцев, предварительно наполненных одноразовой дозой препарата, минимизирует риск ошибок и облегчает самостоятельное применение пациентами.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

Оголошення для тебе!

ЯКЩО

- ти прагнеш зробити своє життя цікавішим, змістовнішим, насиченим подіями і сповненим нової якості
- ти радо спілкуєшся й охоче пишеш на різні теми
- ти лікар або ж невдовзі ним станеш

це оголошення для тебе!

«Медична газета «Здоров'я України» пропонує творчим, грамотним і відповідальним людям з медичною освітою, досвідом роботи в медичній пресі (бажано), умінням логічно мислити і послідовно викладати свої думки роботу в штаті (для киян) або позаштатно – написання статей/оглядів/інтерв'ю.

Усіх охочих випробувати себе просимо телефонувати: +38(066)112 75 45 або надсилати резюме на електронну адресу: n.ocheretianaya@gmail.com; ocheretyanaya@health-ua.com

Ми чекаємо тих, хто хоче долучитися до нашої дружньої команди, шукає цікаву роботу з можливістю професійного зростання, гнучким графіком і приємною винагородою.

Можливості хондропротекторної терапії при остеоартриті

**За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю
«Сімейна медицина – майбутнє охорони здоров'я України» (17-18 травня, м. Київ)**

Остеоартрит (ОА) – одне з найпоширеніших захворювань у світі, на яке страждають близько 6,5% населення планети. За даними літератури, ознаки ОА спостерігають у 97% осіб у віці старше 60 років.



Про особливості патогенезу ОА та сучасні підходи до терапії цієї патології, зокрема про потенціал деяких хондропротекторів, розповіла **керівник центру ревматології Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Юріївна Головач.**

Лектор нагадала, що до патологічного процесу при ОА залучається не тільки хрящ, а й усі структурні компоненти суглоба: зв'язки, кістка, синовіальна оболонка, нервові закінчення, м'язова та жирова тканини. Отже, ОА слід розглядати не тільки як дегенеративний процес у хрящі, а й як патологічне ремоделювання всіх тканин суглоба, що ініціюється та визначається прозапальними медіаторами з розвитком метаболічних, а згодом і функціональних порушень у суглобі (R.F. Loeser et al., 2012). Саме з цієї точки зору слід оцінювати методи, які плануються використовувати в лікуванні ОА.

Серед медикаментозних засобів лікування ОА слід виділити такі основні групи:

- симптом-модифікувальні лікарські засоби, що впливають на симптоми хвороби (біль, функціональна недостатність);
- структурно-модифікувальні лікарські засоби, що впливають на прогресію патологічних змін і можуть впливати чи не впливати на симптоми ОА.

Як симптом-модифікувальні засоби найчастіше використовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які відіграють важливу роль на початковому етапі лікування та в періоди загострень. Однак після усунення больового синдрому необхідно зосередитися на тому, щоб загальмувати патологічне ремоделювання суглобів. Із цією метою вже понад 20 років у лікуванні ОА застосовують структурно-модифікувальні препарати сповільненої дії, відомі також як хондропротектори (рекомендації Європейської противревматичної ліги, 2003; Міжнародного товариства з вивчення ОА, 2010). До таких препаратів належать, зокрема, хондроїтину сульфат, глюкозаміну сульфат, препарати

гіалуронової кислоти, діацереїн, неомілювані похідні сої й авокадо (avocado-soybean unsaponifiables – ASU).

Остання група – ASU – представлена в Україні оригінальним препаратом **Піаскледин 300 (Laboratoires Expanscience, Франція)**, до складу якого входить комплекс неомілюваних фітостеролів і жирних кислот з олій авокадо та сої у співвідношенні 1:2. Піаскледин 300 – високотехнологічний продукт, запатентована формула якого не має аналогів. Здатність препарату ефективно усувати симптоми ОА та відновлювати структуру хряща доведена в численних клінічних випробуваннях.

Біологічні ефекти ASU полягають насамперед у впливі на молекули, які визначають метаболічну активність суглобового хряща: ASU підвищує експресію трансформувальних факторів росту (TGF) та інгібітора активатора плазміногена, стимулює синтез протеогліканів і утворення колагенових волокон, інгібує та блокує інтерлейкін-1 (IL-1) тощо.

Встановлено, що ASU знижує експресію прозапальних сполук – фактора некрозу пухлини- α , IL-1 β , циклооксигенази-2 та індуктибельної NO-синтази – в культурах бичачих хондроцитів, активованих ліпополісахаридами (R.Y. Au et al., 2007).

У Hengotin і співавт. (1998) показали, що ASU зменшують у культурах хондроцитів людини продукцію металопротеаз, цитокінів та простагландину E₂, які підтримують запальний і дегенеративний процеси в хрящі. З іншого боку, ASU підвищує рівень факторів росту TGF- β ₁ та TGF- β ₂ в синовіальній рідині колінних суглобів собак (L. Altin et al., 2007), що свідчить про посилення репаративних процесів у хрящі.

У клінічних дослідженнях доведено, що застосування ASU забезпечує подвійний ефект – симптом-модифікувальний і структурно-модифікувальний: призводить до зменшення болю в суглобах, відновлення функції уражених суглобів, зниження дози чи відміни НПЗП, сповільнення прогресування ОА. Крім того, ASU демонструє прийнятний профіль безпеки при тривалому прийомі.

У 6-місячному дослідженні E. Maheu та співавт. (1998), в якому взяли участь пацієнти з ОА колінного й кульшового суглобів, було показано, що на тлі

прийому ASU достовірно зменшуються загальний біль (>50% за аналоговою шкалою), функціональний індекс Лекена (покращання >30%) та індекс загальної функціональної неспроможності порівняно з групою плацебо. Терапевтичний ефект відзначався з 2-го місяця застосування ASU та зберігався після завершення курсу лікування.

Зниження потреби в НПЗП при застосуванні ASU в лікуванні ОА колінного та кульшового суглобів було доведено в дослідженні F. Blotman і співавт. (1997). Одна група отримувала протягом 3 міс препарат ASU, друга – плацебо. Завдяки симптом-модифікувальному ефекту ASU на 90-й день лікування 6 із 10 пацієнтів, які отримували активний препарат, знизили дозу чи відмінили НПЗП. Також відзначено поліпшення функціонального індексу в групі ASU порівняно з групою плацебо.

Вплив препарату Піаскледин на больовий синдром при ОА було продемонстровано в метааналізі R. Christensen і співавт. (2008). До метааналізу увійшли чотири дослідження (E. Maheu et al., 1998; F. Blotman et al., 1997; T. Appelboom et al., 2001; M. Lequesne et al., 2002). Доведено, що прийом Піаскледину достовірно зменшує біль (величина ефекту, ES 0,39; 95% довірчий інтервал, ДІ 0,01- 0,76; $p=0,04$) та індекс Лекена (ES 0,45; 95% ДІ 0,21- 0,70; $p=0,0003$) (рис. 1).

Дуже важливо, що для ASU доведений структурно-модифікувальний ефект. Так, Lequesne та співавт. (2002) показали, що

прийом ASU забезпечує дворазове сповільнення звуження щілини кульшового суглоба порівняно з плацебо в пацієнтів з ОА.

У 2013 р. було опубліковано результати проспективного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження в паралельних групах ERADIAS, яке тривало три роки (E. Maheu et al., 2013). У дослідженні взяли участь 399 пацієнтів (середній вік – 62 роки) з ОА кульшового суглоба, що тривав не менш як чотири роки за критеріями Американської колегії ревматологів. Ширина суглобової щілини в ураженому суглобі в цих хворих становила 1-4 мм. Хворі були розподілені в дві групи, одна з яких отримувала препарат ASU Піаскледин 300 в дозі 300 мг на добу, а друга – плацебо. Спостереження показали, що через три роки лікування відносний ризик подальшого звуження суглобової щілини (>0,5 мм) зменшився на 20% порівняно з плацебо ($p=0,039$) (рис. 2).

Отже, в пацієнтів з ОА та схильністю до запальних реакцій препаратом вибору є Піаскледин 300, який достовірно уповільнює прогресування ОА, чинить знеболювальну та протизапальну дію, зменшує тривалість прийому та дозу НПЗП, добре переноситься й має зручну схему прийому – 1 капсула на добу. Крім того, препарат Піаскледин 300 відповідає сучасним вимогам до структурно-модифікувальних препаратів, які необхідно приймати довгостроково, а саме – має прийнятний профіль безпеки, що є вкрай актуальним для пацієнтів із коморбідними захворюваннями.

Підготувала Катерина Ткаченко

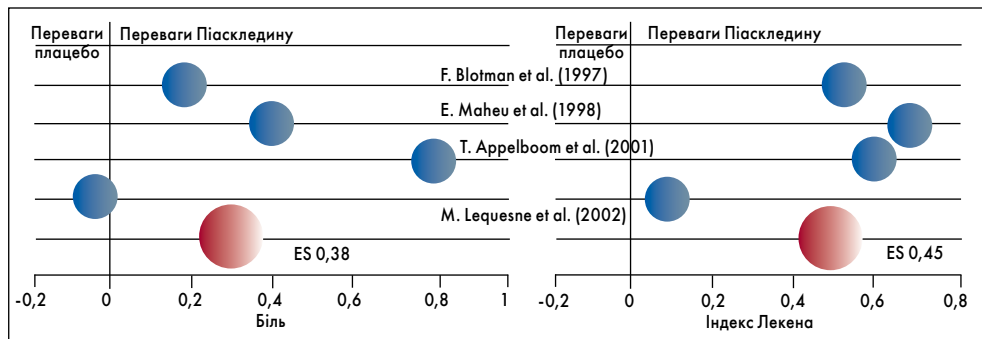


Рис. 1. Симптом-модифікувальний ефект препарату Піаскледин (R. Christensen et al., 2008)

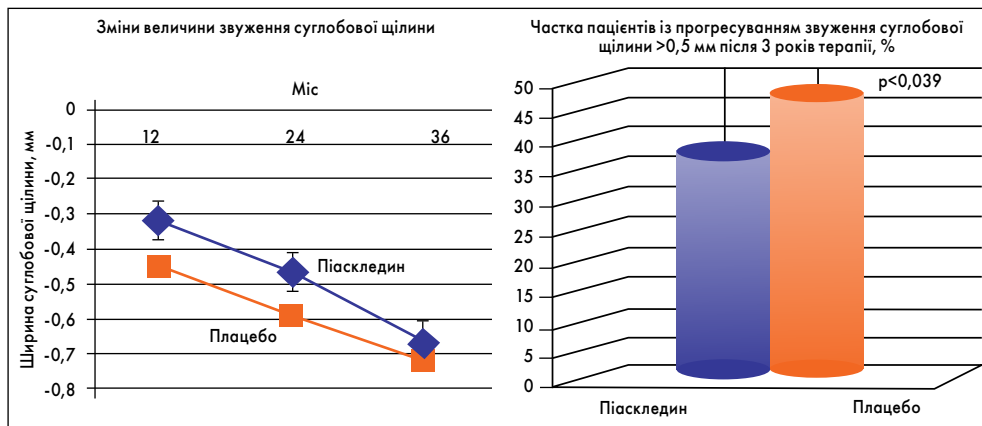


Рис. 2. Результати клінічного дослідження ERADIAS: вплив прийому Піаскледину 300 на прогресування ОА (звуження суглобової щілини) (E. Maheu et al., 2013)

ПІАСКЛЕДИН 300

комплекс неомыляемых соединений авокадо и сои ASU

ЖИЗНЬ БЕЗ БОЛИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ¹

Курс приема – 3-6 месяцев¹⁴

Краткая характеристика препарата
Состав лекарственного средства. Масло авокадо неомыляемые соединения; масло сои неомыляемые соединения. Форма выпуска. Капсулы. Фармакотерапевтическая группа. Другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства. Код АТС M01AX26. Показания для применения. В ревматологии симптоматическое лечение остеоартрита коленных и тазобедренных суставов. Противопоказания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Использование в период беременности или кормления. Не рекомендуется. Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами. Не имеет известного влияния на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами. Дети. Препарат не стоит использовать детям до 18 лет. Способ применения и дозы. Применяют взрослым внутрь 1 капсулу 1 раз в сутки. Капсулы не разжевывают. Длительность курса лечения определяет врач. Передозировка. Не описана. Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы очень редко – отрыжка с жироподобным вкусом, диарея, боль в эпигастрии. Со стороны печени и желчевыводящих путей очень редко – повышение трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина. Со стороны сердечно-сосудистой системы очень редко – реакции гиперчувствительности. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Отсутствует информация относительно взаимодействия Пиаскледина с другими лекарственными средствами. Упаковка. По 15 капсул в ПВХ/алюминиевом блистере по 1 блистеру в коробке. Отпуск, без рецепта.

Информация о лекарственном средстве. Информация для специалистов здравоохранения для использования в профессиональной деятельности.

1. Яременко О.Б. Современные возможности оценки болезнью-модифицирующего потенциала препаратов для лечения остеоартроза. // ММД в Украине. – № 7 (580). – 2016. – С. 10-12. 2. Maheu E, et al. Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiables (Piaskledin) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 376-84. 3. Lequesne M, Maheu E, Cadet C, et al. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of hip. Arthritis Care Research. 2002; 47: 56-68. 4. Blotman F, et al. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, double-blind, placebo-controlled trial. Rev Rhum (Engl Ed). 1997; 64: 825-34. 5. Appelboom T, Schramans J, Verbruggen G, et al. Symptoms modifying – effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double-blind, prospective, placebo-controlled study. Scand J Rheumatol. 2001; 30: 242-7. 6. Stosiek N.A., Prandya N.C. Degenerative spine: presentation of a disease, therapy approach [online]. Modern Rheumatology. 2008; 3: 30-35. 7. Christensen R, et al. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoarthritis Cartilage. 2008; 16: 399-406.

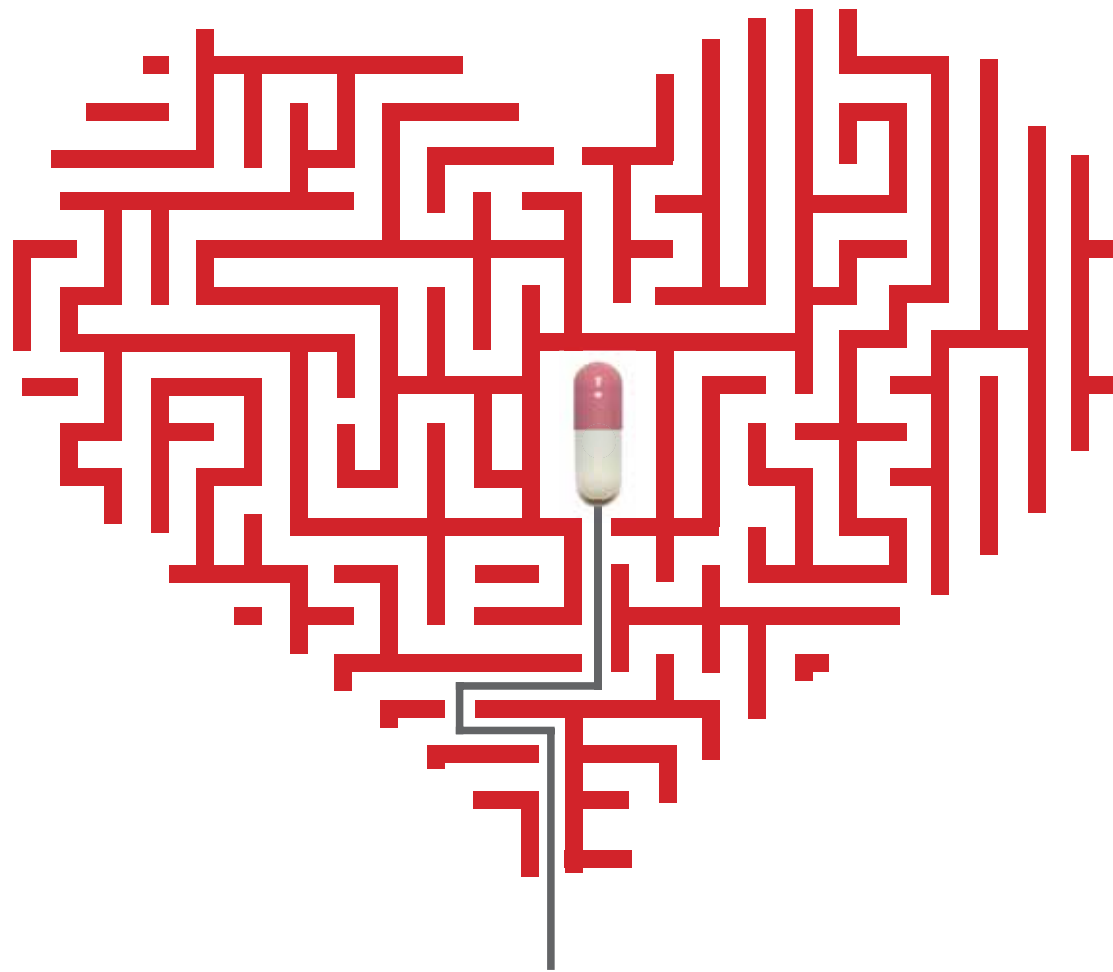
- Мировой лидер оригинальных ASU
- Обладает болезнью-модифицирующим потенциалом¹
- Доказано замедляет прогрессирование остеоартроза^{2,3}
- Обладает обезболяющим и противовоспалительным действием^{4,5}
- Уменьшает длительность приема и дозу НПВП⁶
- Имеет благоприятный профиль переносимости⁷

Dileo FARMIA

044119, г. Киев, ул. Мельникова, 83-Д оф. 404.
тел.: (044) 538-01-26,
факс: (044) 538-01-27

Інноваційна терапевтична стратегія
вторинної профілактики серцево-судинних захворювань

Концепція поліпіл схвалена World Heart Federation¹



ТРИНОМІЯ[®]

ацетилсаліцилова кислота • аторвастатин • раміприл

Простий вихід для підвищення прихильності до терапії^{2, 3}

3 КОМПОНЕНТИ
в 1 КАПСУЛІ⁴

- Зменшення ризику серцево-судинних подій⁵
- Прийом 1 раз на добу⁴
- Економічна доцільність⁶



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Триномія[®]. Діючі речовини: 1 капсула містить 100 мг кислоти ацетилсаліцилової, 20 мг аторвастатину (у вигляді аторвастатину кальцію тригідрату) та 2,5 (або 5, або 10) мг раміприлу. **Лікарська форма:** капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С10В Х06. **Показання:** Вторинна профілактика ускладнень з боку серцево-судинної системи у дорослих пацієнтів як замісна терапія, коли забезпечується адекватний контроль при терапії монокомпонентними засобами в еквівалентних терапевтичних дозах. **Побічні реакції:** Розлади з боку шлунково-кишкового тракту, такі як печія, нудота, блювання, біль у шлунку та діарея, невеликі крововтрата у шлунково-кишковому тракті (мікрокровотеча), пароксизмальний бронхоспазм, сильна задишка, риніт, закладеність носа, назофарингіт, алергічні реакції, гіперглікемія, головний біль, фаринголарингеальний біль, носова кровотеча, запор, метеоризм, диспепсія, міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині, відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинінази в крові, запаморочення, непродуктивний подразнювальний кашель, бронхіт, синусит, запалення шлунково-кишкового тракту, розлади травлення, відчуття дискомфорту у животі, висипання, зокрема макуло-папульозні, підвищення рівня калію в крові, артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, непритомність, біль у грудях, стомлюваність. **Протипоказання:** Гіперчутливість до активних речовин або інших компонентів препарату, інших саліцилатів, нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або тартазину. Гіперчутливість до сої або арахісу. Астма в анамнезі або інші алергічні реакції, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних анальгетиків / протизапальних засобів. Гострі печінкові виразки. Гемофілія та інші порушення згортання крові (тромбоцитопенія, геморагічний діатез). Ниркова та печінкова недостатність важкого ступеня. Протипоказано пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі. Серцева недостатність важкого ступеня, артеріальна гіпотензія, гемодинамічно нестабільні стани. Сумісне застосування з метотрексоматом у дозі 15 мг/тиждень або більше. Назальні поліпи, пов'язані з астмою, що спричинена або загострюється при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти. Захворювання печінки або постійне підвищення рівня трансаміназ сироватки більш ніж у 3 рази порівняно з нормою, що не має пояснень. Період вагітності, період годування груддю. Протипоказано жінкам дітородного віку, які не застосовують ефективні методи контрацепції. Сумісне застосування з тиранавіром або ритонавіром (через ризик розвитку рабдоміолізу). Сумісне застосування з циклоспорином (через ризик розвитку рабдоміолізу). Комбінація з метотрексоматом. Ангіоневротичний набряк в анамнезі (спадковий, ідіопатичний або спричинений застосуванням інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II). Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями. Виражений двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркових артерій в одній функціонуючій нирці. Рапіприл не слід застосовувати пацієнтам із гіпотензивними або гемодинамічно нестабільними станами. Діти та підлітки до 18 років. У дітей до 16 років при гарячці, грипі або вітряній віспі існує ризик розвитку синдрому Рейє. Нещодавно перенесені травми, хірургічні втручання. **Фармакологічні властивості:** Ацетилсаліцилова кислота: необоротно інгібує агрегацію тромбоцитів. Цей вплив на тромбоцити обумовлений ацетилюванням циклооксигенази. Це необоротно інгібує синтез тромбоксану А2 (який стимулює агрегацію тромбоцитів і має судинозвужувальну дію) в тромбоцитах. Аторвастатин. Аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази – ферменту, що визначає швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метил-глутарил-коензиму А у мевалонат, що є попередником стеролів, зокрема холестерину. Аторвастатин знижує рівень холестерину в плазмі крові та концентрації ліпопротеїнів у сироватці крові шляхом пригнічення ГМГ-КоА-редуктази. Рапіприл. Рапіприлат, активний метаболіт проліків раміприлу, інгібує фермент дипептидил-карбоксіпептидазу I (синоніми: ангіотензинперетворювальний фермент, кінза II). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** UA/15408/01/01, UA/15409/01/01, UA/15410/01/01 від 26.08.2016. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також 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. World Heart Federation — Всесвітня федерація серця.

1. Yusuf S. et al. Lancet. 2015 Jul 25;386(9991):399–402. 2. Castellano J.M. et al. Int J Cardiol 2015; 201 (S1):S8–S14. 3. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal (2016) 37, 2315–2381. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Триномія[®]. 5. Kolte D. et al. Expert Opin Investig Drugs. 2016 Sep 22:1–10. 6. Becerra V. et al. BMJ Open. 2015 May 9;5(5):e007111.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Світові зірки кардіології про кардіоваскулярний поліпіл

Щорічний конгрес Європейського товариства кардіологів (ESC) є наймасштабнішою та найвпливовішою в цій галузі медицини подією, на якій обговорюють останні клінічні дослідження й інновації. Іспанський національний центр кардіоваскулярних досліджень (CNIC) спільно з фармацевтичною компанією Ferrer Internacional, S.A. (Іспанія) вже традиційно організують у рамках конгресу симпозіум, присвячений застосуванню полікапсули як інноваційної стратегії запобігання судинним подіям. У настановах ESC з кардіоваскулярної профілактики (2016), ведення пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST (2017) і з артеріальною гіпертензією – АГ (2018) рекомендовано призначати багатокомпонентні препарати у вигляді фіксованих комбінацій (poly pill) із метою покращення довгострокової прихильності до лікування як провідної складової запобігання розвитку кардіоваскулярних подій у кардіологічних пацієнтів.



Професор Хосе Рамон Гонзалез-Хуанаті (кардіологічне відділення клініки Університету Сантьяго-де-Компостела, м. Мадрид, Іспанія) зазначив, що кардіоваскулярні захворювання (КВЗ), такі як ІМ та інсульт, залишаються головною причиною смерті в усьому світі. У розвинених країнах захворюваність і смертність унаслідок КВЗ поступово знижуються на відміну від країн, що розвиваються. За прогнозами, у 2020 році 80% негативних наслідків, пов'язаних із КВЗ, припадуть на країни з низьким і середнім рівнями доходу.

Оптимальне зниження кардіоваскулярного ризику досягається внаслідок одночасного впливу на різні фактори. Пацієнти з наявними КВЗ потребують постійного лікування декількома препаратами, передусім ацетилсаліциловою кислотою (АСК), блокаторм ренін-ангіотензинової системи та статинами. Як відомо, з кожним додатковим препаратом, що має вживати пацієнт, прихильність до лікування значно погіршується, особливо в довгостроковій перспективі. Незадовільний комплаєнс разом із низькою доступністю сучасних ліків є основними причинами вкрай низької реальної ефективності лікування.

Так, стосовно зниження частоти кардіоваскулярних подій теоретична ефективність β-блокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) / блокаторм рецепторів ангіотензину II (БРА), статинів та АСК становить приблизно 75%. Розраховано: якщо доступність медичної допомоги становить оптимістичні 70%, дотримання лікарями сучасних рекомендацій щодо лікування – 80% і комплаєнс пацієнтів – 50%, то реальна ефективність лікування за таких умов знижується до 21%.

В іспанському дослідженні S. Bansilal і співавт. (2016) було проаналізовано історії хвороби пацієнтів з ІМ та іншими захворюваннями атеросклеротичної природи й показано, що частота тяжких кардіоваскулярних подій у пацієнтів, повністю прихильних до терапії (прийом усіх необхідних препаратів), є на 44% нижчою за відповідний показник у групі хворих, які не приймають препарати. Між групами пацієнтів із частковою та повною прихильністю також відзначена істотна різниця – 24% на користь повної прихильності до лікування. Встановлено також, що повна прихильність до лікування сприяє зниженню щорічних прямих витрат, пов'язаних із госпіталізаціями з приводу ІМ або ревазуляризацією.

Одним із найбільш дієвих і фармакоеконімічно вигідних способів покращення прихильності до терапії є поєднання декількох активних фармацевтичних інгредієнтів в одній лікарській формі. Комбіновані препарати з фіксованими дозами вже давно широко застосовують для лікування АГ, туберкульозу, ВІЛ/СНІДу й інших патологій. Термін «поліпіл» (з англ. poly – «багато» та pill – «таблетка») вперше з'явився в статті N. Wald, опублікованій у 2003 році, для позначення теоретично обґрунтованої фіксованої комбінації статину, АСК, декількох антигіпертензивних препаратів і фолієвої кислоти.

Сучасним утіленням концепції застосування поліпілу є препарат Триномія®, який поєднує раміпріл (2,5; 5 або 10 мг), АСК (100 мг) і аторвастатин (20 або 40 мг*). Кожен компонент комбінації має доведену ефективність у вторинній профілактиці кардіоваскулярних подій, а дози компонентів обрані з урахуванням оптимального співвідношення ефективності та безпеки.

Здатність комбінованих препаратів, що включають антигіпертензивний агент, АСК і статин, покращувати прихильність до лікування та контроль факторів ризику була продемонстрована в багатьох дослідженнях.

У метааналізі SPACE вивчили дані 3140 пацієнтів із діагностованими КВЗ або високим кардіоваскулярним ризиком, які брали участь в одному з трьох рандомізованих контрольованих досліджень (UMPIRE,

Kanyini GAP, IMPACT) із порівняння poly pill-стратегії та стандартної терапії. У зазначених дослідженнях використовували різні багатокомпонентні препарати: до складу одного з них входили 75 мг АСК / 40 мг симвастатину / 10 мг лізиноприлу / 50 мг ателолулу; інший препарат складався з 75 мг АСК / 40 мг симвастатину / 10 мг лізиноприлу / 12,5 мг гідрохлортіазиду. Медіана спостереження становила 15 міс. Результати показали, що застосування багатокомпонентних препаратів порівняно з прийомом нефіксованих комбінацій сприяло збільшенню прихильності до лікування на 58% (p<0,01), що супроводжувалося покращенням контролю артеріального тиску (АТ) за рахунок додаткового зниження систолічного АТ (САТ) на 2,46 мм рт. ст. і зниження сироваткового рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності на 0,09 ммоль/л.

У II фазі дослідження FOCUS у пацієнтів, які перенесли ІМ, оцінювали прихильність до прийому полікапсули Триномія®. Прихильність визначали за допомогою опитувальника Моріскі – Гріна та за допомогою підрахунку прийнятих доз препаратів. За 9 міс від початку лікування прихильність до прийому полікапсули зберігали 65,7% пацієнтів, а до прийому трьох монопрепаратів – 55,7%. Отже, Триномія® забезпечила підвищення прихильності до лікування на 10%. Економічна ефективність підходу, спрямованого на підвищення прихильності до дотримання стандартів лікування завдяки використанню багатокомпонентних кардіоваскулярних препаратів, була підтверджена в спеціально спланованих дослідженнях у різних країнах, зокрема у Великій Британії (V. Vecerra et al., 2015) та Іспанії (V. Barrios, 2016).

У нещодавньому опублікованому консенсусному документі з застосування полікапсули з метою вторинної профілактики (J.R. Gonzalez-Juanatey et al., 2018) зазначено, що цей препарат доцільно призначати якомога раніше після гострої кардіоваскулярної події, бажано ще під час госпіталізації чи виписки. Цільова група для лікування Триномією® була розширена й тепер включає пацієнтів із цукровим діабетом у віці після 50 років із ≥1 асоційованим фактором ризику (або хронічною хворобою нирок із мікро-/макроальбумінурією), пацієнтів з АГ і високим кардіоваскулярним ризиком, а також пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком і шлуночковою дисфункцією. Наявність Триномії® з двома різними дозами аторвастатину (20 або 40 мг*) розширює терапевтичні опції для пацієнтів, які потребують помірно- чи високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії.



Як зазначив професор університету Мак-Мастера Салім Юсуф (м. Гамільтон, Канада), АГ, атеросклероз і гіперліпідемія/дисліпідемія є найважливішими факторами судинної смертності, котрі можна модифікувати. У віковій групі 35-69 років зниження САТ на 20 мм рт. ст. дає змогу запобігти половині випадків судинної смерті, а зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності на 2 ммоль/л за допомогою статину зменшує судинний ризик на 40%. Однак у реальній клінічній практиці спостерігається недостатнє використання ефективних засобів первинної та вторинної профілактики, особливо в бідних країнах.

У глобальному дослідженні PURE, яке проводили з 2003 по 2009 рік, було опитано понад 153 тис. дорослих осіб у країнах різного рівня доходів (загалом 17 країн). Із загальної когорти осіб з ішемічною хворобою серця (ІХС) або перенесеним інсультом протягом 5 років після події лише 25% приймали антиагреганти, 17% – β-блокатори, 20% – ІАПФ або БРА, 15% – статини. Найбільше засоби вторинної профілактики застосовували в розвинених країнах: антиагреганти – 62%, β-блокатори – 40%, ІАПФ або БРА – 49,8%, статини – 66,5%, а найнижчі показники

zareestrovano v bідnih kraїnah: 8,8; 9,7; 5,2 та 3,3% для відповідних класів препаратів. У країнах із низьким доходом близько 80% жителів із відповідними показаннями взагалі не отримують необхідної терапії.

Щоб вплинути на цю ситуацію, Всесвітня федерація серця (WHF) розробила дорожню карту, метою якої є зменшення передчасної смертності від КВЗ на 25% до 2025 року. Важливою складовою програми WHF є підвищення доступу до лікування з доведеною ефективністю завдяки широкому впровадженню комбінованих препаратів. Порівняно із застосуванням окремих лікарських засобів багатокомпонентні препарати мають нижчу вартість, дають змогу покращити довгостроковий комплаєнс і мають значний потенціал щодо зменшення частоти судинних подій.



На думку головного лікаря клініки Маунт-Сінай, професора Валентина Фустера (м. Нью-Йорк, США), полікапсула не є панацеєю від епідемії атеросклерозу, проте це найбільш масштабована стратегія зменшення передчасної смертності від неінфекційних захворювань, зокрема атеросклерозу, завдяки покращенню прихильності до лікування.

Численні рандомізовані клінічні дослідження показали, що АСК, ІАПФ і статини ефективно запобігають повторним ускладненням і смертельним випадкам у пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром та інші серцево-судинні події. Ці три компоненти є обов'язковою складовою вторинної профілактики й лікування різних форм ІХС відповідно до рекомендацій ESC. Тому саме багатокомпонентний препарат на основі АСК, ІАПФ і статину був запропонований як логічний крок оптимізації вторинної профілактики. Концепцію призначення полікапсули з метою підвищення прихильності схвалено ESC, що відображено в рекомендаціях із профілактики КВЗ (2016) та ведення пацієнтів із гострим ІМ (2017).

Сьогодні трикомпонентний препарат Триномія®, створений іспанською фармацевтичною компанією Ferrer у співпраці з CNIC та В. Фустером, уже застосовують у 45 країнах світу. Наразі триває міжнародне багатоцентрове рандомізоване дослідження SECURE, в якому вперше вивчають здатність Триномії® не лише покращувати комплаєнс, а й впливати на жорсткі кінцеві точки (кардіоваскулярну смерть, нефатальні ІМ та інсульт, невідкладна ревазуляризація). У дослідження заплановано включити 3206 пацієнтів віком понад 65 років із нещодавнім ІМ, мінімальна тривалість спостереження становить 2 роки. Важливо, що результати дослідження SECURE, на які очікують у квітні 2020 року, можна буде екстраполювати на країни з низьким і середнім рівнями доходу, що сприятиме впровадженню інноваційної стратегії полікапсули для покращення комплаєнсу пацієнтів та ефективності кардіоваскулярної профілактики.

Висновки

За розрахунками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), сьогодні у світі налічується 100 млн осіб із кардіо- та цереброваскулярними хворобами. Персоналізований підхід до корекції окремих факторів судинного ризику, що на початку здавався привабливим, виявився недостатньо ефективним. Тягар КВЗ, який швидко зростає, потребує заходів із популяційним ефектом. Таких заходів особливо потребують бідні країни, в яких обмежений доступ до сучасних ліків призводить до величезних людських втрат. Рішенням проблеми пандемії КВЗ може стати кардіоваскулярна полікапсула (поліпіл), яка забезпечує кращу прихильність до лікування, зіставний або кращий контроль факторів ризику та кращу якість життя порівняно з традиційною терапією.

На відміну від простої концепції кардіоваскулярної полікапсули як такої (включення трьох активних компонентів в одну капсулу), її розробка є надзвичайно складною з фармакологічної точки зору. Завдяки інноваційній галенічній лікарській формі Триномія® стала першою у своєму класі полікапсулою з доведеною біоеквівалентністю всіх компонентів і першою отримала схвалення для застосування в Європі. Очікується, що наступного року Триномія® буде внесена до 20-го переліку життєво необхідних лікарських засобів ВООЗ.

Підготував **Олексій Терещенко**

Стаття друкується за сприяння ТОВ «Такеда Україна».

UA/TRIN/1018/0022

Комбінування петльового й тіазидоподібного діуретиків при тяжкій серцевій недостатності: стаціонарний та амбулаторний етапи пілотного дослідження ОКСАМИТ (застосування Ксипаміду для подолання декомпенсації при серцевій недостатності)

Незважаючи на певні досягнення останніх десятиріч у галузі дослідження патогенезу та пошуків ефективних шляхів лікування, хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається одним із найтяжчих і прогностично несприятливих кардіоваскулярних станів.

Тяжка ХСН (III-IV функціональний клас, ФК за NYHA) в більшості випадків асоціюється з набряковим синдромом, унаслідок чого діуретична терапія є одним зі стандартних підходів у зазначеній категорії пацієнтів. У чинних рекомендаціях Європейського кардіологічного товариства (ESC, 2016) з діагностики та лікування ХСН діуретичні засоби рекомендовані для застосування в усіх пацієнтів із ХСН і суб'єктивними й об'єктивними ознаками затримки рідини в організмі (табл. 1) [1].

У клінічній практиці майже в кожного третього пацієнта з тяжкою ХСН спостерігається відсутність або низький приріст діурезу у відповідь на застосування діуретиків у адекватних дозах – тобто резистентність до діуретичної терапії [2, 10, 14]. Виникнення останньої сприяють артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, що прогресує, гіпоальбумінемія, метаболічний алкалоз, застосування медичних препаратів, які можуть спричинити затримку рідини в організмі (насамперед нестероїдних протизапальних засобів) [4, 6]. Подолання резистентності

до діуретиків є базовою передумовою для реалізації наступних завдань, спрямованих на покращення клінічного прогнозу пацієнта з ХСН.

У 2014 році ESC оприлюднило алгоритм дій для подолання резистентності до діуретичної терапії при гостро декомпенсованій СН (рис. 1) [13].

На жаль, у багатьох випадках не вдається досягти належної діуретичної відповіді тільки на збільшення дози петльового діуретику, внаслідок чого виникає потреба в його комбінованому застосуванні з тіазидним або тіазидоподібним сечогінним засобом, а також з АМР у середніх/великих (діуретичних) дозах [1].

Незважаючи на певні відмінності фармакокінетичних характеристик тіазидних і тіазидоподібних діуретиків, вони є ефективними в зіставних дозах. Водночас за рахунок певних фармакологічних відмінностей результати їх застосування можуть розрізнятися з позицій співвідношення ефективності та безпечності. У чинні рекомендації Асоціації кардіологів України з лікування СН внесені як тіазидний діуретик гідрохлортіазид, так і тіазидоподібні – ксипамід

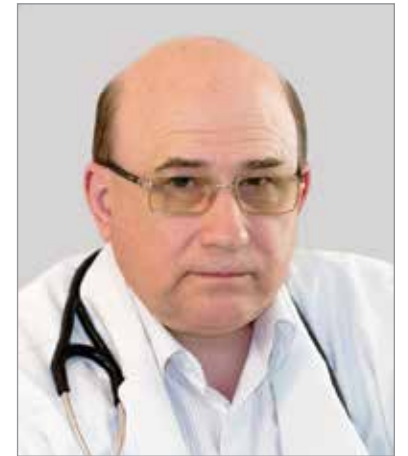
та індапамід [15]. Тоді як у пацієнтів із СН індапамід із діуретичною метою практично не застосовують, інший сечогінний засіб цієї групи – ксипамід – використовують у країнах Європи [7, 12]. Особливістю останнього є те, що, впливаючи виключно на початковий відділ дистального ниркового каналця, він за вираженості свого діуретичного ефекту є зіставним із петльовими діуретиками; водночас початок і тривалість його дії зіставні з такими гідрохлортіазиду [7]. На відміну від гідрохлортіазиду, ксипамід є метаболічно нейтральним, ефективний при низьких значеннях швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) і чинить лише помірний вплив на екскрецію К⁺ [9, 16]. Порівняно з фуросемідом ксипамід характеризується значно повільнішим наростанням натрійуретичної дії та тривалішим діуретичним ефектом, що врешті зумовлює відсутність у нього «рикошетного» ефекту затримки натрію – істотного недоліку, притаманного фуросеміду [11]. Практичне застосування впродовж останніх років у нашій клініці ксипаміду як «діуретику резерву» у хворих на СН із резистентністю до петльових діуретиків продемонструвало його високу ефективність майже в усіх випадках і стало відповідною точкою для планування та проведення дослідження ОКСАМИТ [17]. Метою останнього стало наукове обґрунтування доцільності комбінованого застосування ксипаміду з петльовим діуретиком у пацієнтів із тяжкою СН і недостатньою діуретичною відповіддю на внутрішньовенну (в/в) терапію фуросемідом.

У дослідження ОКСАМИТ включено 50 пацієнтів із декомпенсованою ХСН (III-IV ФК за NYHA) на ґрунті ішемічної хвороби серця (ІХС) або дилатативної кардіоміопатії. Пацієнти перебували на лікуванні у відділі серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України.

Критеріями включення в дослідження були: 1) гостро декомпенсована СН за наявності раніше діагностованої ХСН; 2) вік від 18 до 80 років; 3) ШКФ >15 мл/хв/1,73 м², але <60 мл/хв/1,73 м²; 4) рівень систолічного АТ (САТ) >90 мм рт. ст.

У дослідження не включали пацієнтів: 1) I-II ФК за NYHA; 2) віком менше 18 та більше 80 років; 3) із ШКФ <15 мл/хв/1,73 м² та >60 мл/хв/1,73 м²; 4) із гострими формами ІХС, гострим порушенням мозкового кровообігу; 5) із САТ <90 мм рт. ст.; 6) із гострими інфекційними захворюваннями; 7) зі зловідомими новоутвореннями; 8) із гострими та хронічними захворюваннями нирок і сечовидних шляхів; 9) із наявністю аденоми простати ≥II стадії; 10) із протипоказаннями до призначення петльових і тіазидних діуретиків; 11) таких, що беруть участь у іншому дослідженні.

Кожен з учасників дослідження дав інформовану згоду на участь у ньому. В усіх пацієнтів були проведені загальноклінічне обстеження, стандартна електрокардіографія й ехокардіографія, лабораторні тести (клінічна гемограма, загальний аналіз сечі, стандартні біохімічні тести



Л.Г. Воронков

(в тому числі на рівень сечової кислоти – СК), проведений розрахунок ШКФ за формулою СКД-ЕПІ). Щоденно всім пацієнтам, які брали участь у дослідженні, проводили оцінку загального клінічного стану, АТ, добового діурезу, маси тіла (показники фіксувалися в листок спостереження) та розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Двічі на тиждень у пацієнтів контролювали такі показники: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (калій, креатинін, АСТ, АЛТ, глюкоза), на першу та десятю добу – рівень СК. Пацієнти приймали стандартну терапію ХСН, при цьому всі, як правило, отримували АМР (спіронолактон).

Усім пацієнтам, які надходили до стаціонару та відповідали критеріям включення в дослідження, з метою активної діуретичної терапії був призначений фуросемід (перорально та в/в) за нижченаведеною схемою, потім пацієнтів ділили на групи спостереження відповідно до протоколу дослідження (рис. 2).

Основні групи були зіставні за основними клініко-демографічними показниками та схемами основного лікування (табл. 2)

Статистичний аналіз даних здійснювався за допомогою програмних засобів – табличного процесора Excel і пакета прикладних програм Statistica v. 6.0 (розділи Descriptive Statistics, Non-parametric Statistics).

На стаціонарному етапі спостереження комбінування фуросеміду з ксипамідом 20-40 мг починаючи з третьої доби спостереження дало змогу досягнути кращої діуретичної відповіді порівняно зі збільшенням доз фуросеміду (рис. 3). Причому достовірно більший об'єм добової сечі спостерігався з моменту приєднання до схеми лікування ксипаміду.

У пацієнтів першої групи, в яких поступове збільшення доз фуросеміду до субмаксимальних не давало змоги досягнути ефективної діуретичної відповіді, приєднання (на 5-ту добу лікування) ксипаміду 20-40 мг спричинило нівелювання резистентності до діуретичної терапії та дало змогу знизити дози фуросеміду, що були застосовані (рис. 4, 5).

У групі ксипаміду спостерігалася менш виражене зниження рівня САТ (можливо, пов'язане

Таблиця 1. Рекомендації щодо застосування діуретиків у пацієнтів із симптомами СН (II-IV ФК за NYHA) та зниженою ФВ ЛШ

Рекомендації	Клас рекомендації	Рівень доказів
Діуретики показані всім пацієнтам із фізикальними ознаками та/або скаргами, пов'язаними із застоєм. Мета – покращення суб'єктивної симптоматики та здатності до фізичних навантажень	I	B
Слід розглянути призначення діуретиків хворим із фізикальними ознаками та/або скаргами, пов'язаними із застоєм. Мета – зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН	IIa	B

Примітка. ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.

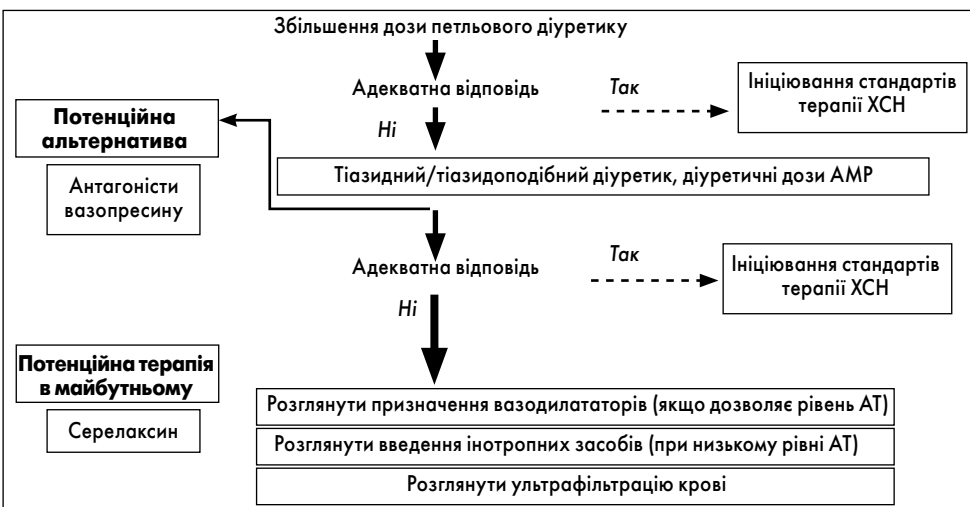


Рис. 1. Алгоритм лікування резистентної декомпенсованої СН

Примітки. АМР – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів; АТ – артеріальний тиск.

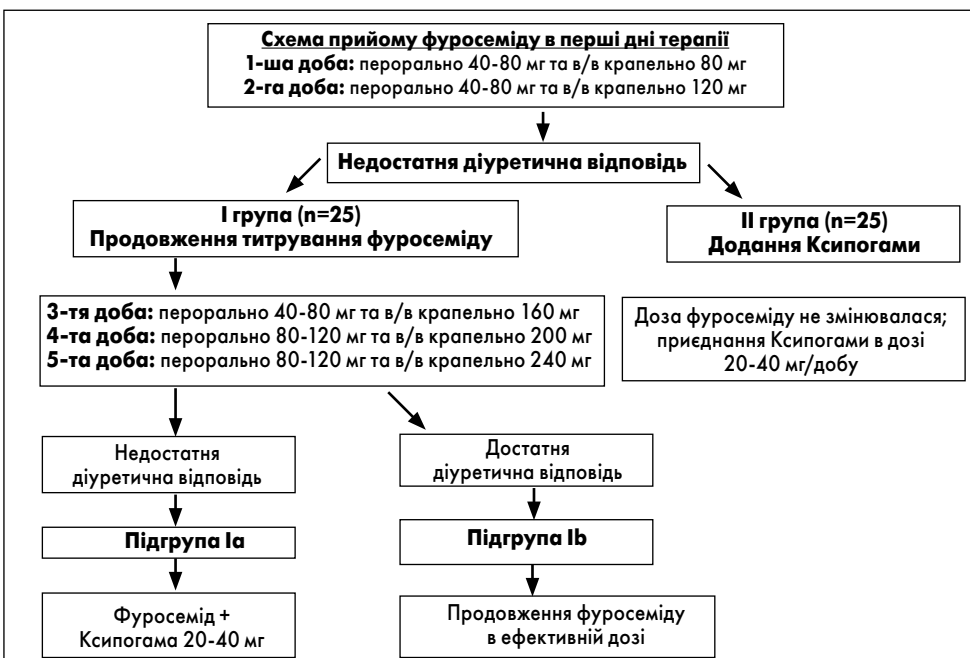


Рис. 2. Схема проведення дослідження

Таблиця 2. Клінічна характеристика та структура базисної терапії обстежених пацієнтів

Показник	I група (фуросемід, n=25)	II група (ксипамід, n=25)	p
Чоловіки, n (%)	20 (80)	19 (76)	0,59
Вік, років (M±m)	62,42±2,142	63,52±2,24	0,66
Перенесений інфаркт міокарда, n (%)	11 (44)	10 (40)	0,62
Постійна/персистуюча фібриляція передсердь, n (%)	12 (48)	13 (52)	0,09
Анасарка, n (%)	11 (44)	12 (48)	0,12
Цукровий діабет, n (%)	10 (40)	12 (44)	0,08
САТ, мм рт. ст., n (%)	107,917±2,29	108,043±2,52	0,46
β-блокатори, n (%)	22 (88)	21 (84)	0,16
Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, n (%)	9 (36)	10 (40)	0,31
Спіронолактон, n (%)	25 (100)	25 (100)	1,0
Середня добова доза, мг (M+m)	48,96±1,042	49,12±3,81	0,09

з використанням менших в/в доз фуросеміду в цій групі пацієнтів) та більш виражене покращення ниркової функції (за показником ШКФ) в абсолютних величинах, але останнє не було достовірним. Наприкінці стаціонарного етапу спостереження рівень СК виявився достовірно нижчим у групі комбінування ксипаміду зі стабільною дозою фуросеміду, попри відсутність достовірної різниці цього показника у вихідному стані – цей факт може розглядатись як підтвердження метаболічної «нейтральності» ксипаміду, продемонстрованої раніше. Подібним чином можна трактувати й відсутність достовірної відмінності між рівнями глюкози крові в пацієнтів основних груп (I та II), обстежених на тлі лікування.

Зважаючи на те, що головною метою терапії сечогінними препаратами є не тільки досягнення,

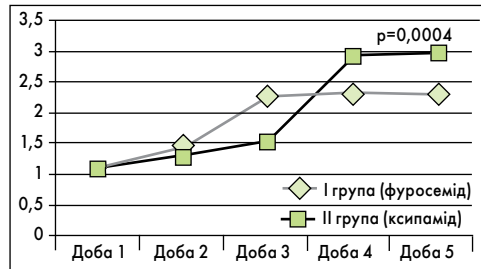


Рис. 3. Динаміка добового діурезу впродовж перших 5 діб спостереження в основних групах обстежених

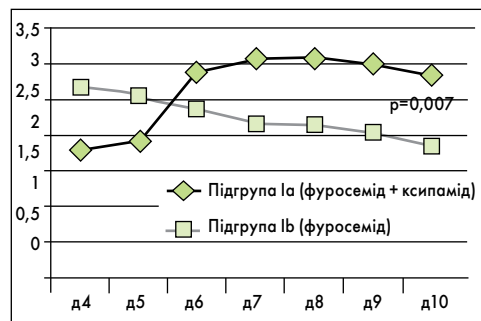


Рис. 4. Динаміка добового діурезу починаючи з 5-ї доби спостереження в підгрупах Ia та Ib

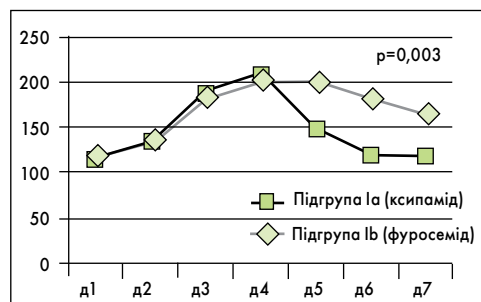


Рис. 5. Дози фуросеміду в підгрупах Ia та Ib впродовж першого тижня спостереження

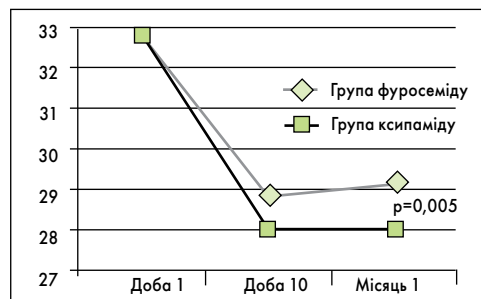


Рис. 6. Динаміка ІМТ у основних групах спостереження

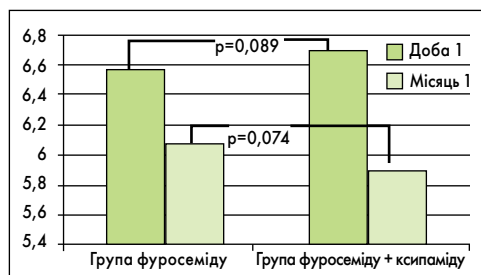


Рис. 7. Динаміка показників глюкози в основних групах спостереження

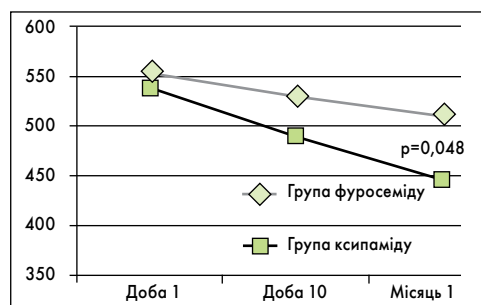


Рис. 8. Динаміка показника СК у основних групах спостереження

а й утримання еуволемічного стану пацієнта, нами надалі був здійснений амбулаторний етап спостереження за пацієнтами протягом 4 тиж після їх виписки зі стаціонару. Метою цього етапу стало визначення доцільності та безпечності застосування комбінованої терапії фуросеміду 40-80 мг/добу та ксипаміду в дозі 20 мг порівняно з монотерапією фуросемідом для підтримання еуволемічного стану. Наприкінці зазначеного 4-тижневого періоду в пацієнтів контролювали: загальний клінічний стан, показники АТ, маси тіла та ІМТ, загального аналізу крові, рівні калію, креатиніну, АСТ, АЛТ, СК і глюкози, показник ШКФ, розрахований за формулою СКД-EPI.

У групі пацієнтів, що приймали комбіновану терапію, ми спостерігали достовірно кращі результати утримання еуволемічного стану за показниками ІМТ (рис. 6).

Виявлена на стаціонарному етапі тенденція до нижчих величин глюкози крові в групі комбінованого лікування зберігалася й при подальшому спостереженні, але не досягла статистичної значущості (рис. 7).

Рівень СК після 4 тиж спостереження продовжував знижуватися в обох групах, але достовірно нижчим виявився в групі комбінованої терапії фуросемідом і ксипамідом (рис. 8). Цей феномен вбачається клінічно значущим з огляду на відомі дані щодо прогностичного значення рівня СК при серцево-судинних захворюваннях [3, 5], але його причини в цьому випадку потребують подальшого уточнення.

Рівень калію в обох основних групах перебував у межах нормальних значень як на момент виписки зі стаціонару, так і через 4 тиж спостереження. Втім, достовірно вищим він був у групі комбінованої терапії, що вбачається потенційним з огляду на безпечність застосування цієї терапії в амбулаторних хворих.

Висновок

Дослідження продемонструвало, що комбінування петльового діуретику з тiazидоподібним сечогінним засобом ксипамідом має переваги перед монотерапією самим лише петльовими діуретиками з позицій ефективності та потенційної

безпеки при подоланні важкого набрякового синдрому в пацієнтів із ХСН як на стаціонарному, так і на амбулаторному етапі їх лікування.

Список дослідників – учасників випробування

ОКСАМІТ:

Воронков Л.Г. – д. мед. н., професор, завідувач відділу серцевої недостатності ДУ «ІНЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (керівник);
Ткач Н.А. – к. мед. н., старший науковий співробітник того самого підрозділу (відповідальний виконавець);
Ляшенко А.В. – к. мед. н., старший науковий співробітник того самого підрозділу;
Парашенюк Л.П. – к. мед. н., старший науковий співробітник того самого підрозділу;
Дюдін І.О. – к. мед. н., науковий співробітник;
Ліпкан Н.Г. – молодший науковий співробітник;
Філатова О.Л. – молодший науковий співробітник;
Солонович А.С. – молодший науковий співробітник;
Горбачова В.В. – аспірант;
Дудник А.Є. – аспірант.

Список літератури знаходиться в редакції.

Ксипогама®

Ксипамід 10 мг, 20 мг, 40 мг

ДІУРЕТИК ІЗ ТРИВАЛИМ ЕФЕКТОМ

для лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією й кардіальними, ренальними та гепатогенними набряками¹

- Має виражений діуретичний ефект навіть у пацієнтів із значним зниженням ШКФ²
- Не викликає ефекту рикошету²
- Посилює дію петльових діуретиків²



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату КСИПОГАМА®. Склад: діюча речовина: ксипамід; 1 таблетка містить ксипаміду 10 мг, або 20 мг, або 40 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармако-терапевтична група. Нетiazидні діуретики з помірно вираженою активністю. Сульфаміди, прості препарати. Код АТС С03В А10. Клінічні характеристики. Показання. Артеріальна гіпертензія. Кардіальні, ренальні та гепатогенні набряки. Протипоказання. Підвищена чутливість до ксипаміду, до інших сульфонамідних дериватів або тiazидів чи до інших компонентів препарату; тяжкі порушення функції печінки (прекома та Сота гепатит); важка ниркова недостатність; гіпокаліємія, що не піддається лікуванню; тяжка гіонатріємія; гіперкаліємія; гіповолемія; подагра; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази мальабсорбції, глюкози та галактози. Спосіб застосування та дози. Дорослим приймати 1 раз на добу 10–20 мг ксипаміду, як при артеріальній гіпертензії, так і при набряках. Для лікування набряків доза може становити 40 мг ксипаміду. У разі високого ступеня обмеження функції нирок дозову ксипаміду можна підвищити до 80 мг. Не рекомендується підвищення дози понад 80 мг ксипаміду на день. Побічні реакції. З боку центральної нервової системи та органів зору: головний біль, запаморочення, підвищення втомлюваності, незначне порушення зору, посилення існуючої короткозорості. З боку серцево-судинної системи: ортостатична гіпотензія, відчуття серцебиття, при високому дозуванні, зокрема при венозних захворюваннях, зростає ризик тромбозу та емболії. З боку травного тракту: спастичний біль у животі, діарея, сухість у роті, запор, геморагічний панкреатит, гострий холецистит при існуючій жовчакій зній хворобі, жовтуха. З боку шкіри: алергічні реакції, підвищене потовиділення, анафілактичний шок. Інші: тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз; гіпомієгезія; гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомієгезія та гіпохлоремічний алкалоз. Фармацевтичні характеристики. Основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 10 мг: жовті, круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху; таблетки по 20 мг: білі круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху; таблетки по 40 мг: світло-зелені, круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху. Р.п. МОЗ України №UA/6557/01/01, UA/6557/01/02, UA/6557/01/03. Термін придатності. 5 років. Умови зберігання. Зберігати при температурі +25°C, в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці! Упаковка. По 10 таблеток у блистері, по 3 або 5, 10 блистерів у картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом.

1. Інструкція для медичного застосування препарату. 2. Huhle G., Leschinger A., Rutzhaupt A., Kult J. Effektive Odemtherapie bei Patienten mit oder ohne Diabetes mittels Xipamid/PERFUSION. — 2003. — 15. — 430–436.



Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для працівників охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

Представництво компанії «Вюрваг Фарма ГмбХ І Ко.КГ», Німеччина. 04112, Київ, вул. Дегтярська, 62.
E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua | www.woerwagpharma.kiev.ua

Неспецифічний аортоартеріїт (хвороба Такаясу) та серцево-судинна система



Г.В. Мостбауер



М.Б. Джус

Неспецифічний аортоартеріїт (НАА), або хвороба Такаясу, згідно з Міжнародною номенклатурою васкулітів (International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, 2012), – рідкісна форма системного васкуліту (СВ), що вражає судини великого діаметру [65].

НАА пов'язаний зі значною захворюваністю та смертністю серед молодих пацієнтів [76, 115, 136]. Ураження артерій серця, нирок, центральної нервової системи є причиною тяжкої захворюваності та смертності при НАА [71, 88], що підтверджують дані досліджень, за якими ураження серця є основною причиною захворюваності та смертності при НАА [32, 112]. Захворюваність пацієнтів із НАА асоційована з ішемією та артеріальною гіпертензією (АГ) і включає застійну серцеву недостатність (СН), транзиторну ішемічну атаку (ТІА), інсульт, порушення зору [122]. Розрив аневризми аорти, застійна СН унаслідок аортальної недостатності та АГ – дві основні причини смерті пацієнтів із НАА [88, 148]. Н. Wang і співавт. розглядають наявність тяжких функціональних порушень та ураження серця при НАА як предикторів смерті чи великих подій у майбутньому [151]. Оскільки серцево-судинні захворювання залишаються однією з основних причин смерті та захворюваності, рання діагностика НАА, його активності є необхідними для раннього виявлення ураження серцево-судинної системи при НАА [80].

У випадках ревматологічного захворювання з початковими симптомами, які пов'язані з ураженням серця, лікар загальної практики може бути першим фахівцем, який бачить пацієнта; тому знання симптомів СВ має важливе значення для їх ранньої діагностики [96]. Незначна поширеність, гетерогенність і неспецифічність початкових симптомів часто призводить до затримки встановлення діагнозу НАА та лікування. Окрім того, деякою мірою існує недостатня обізнаність про НАА *per se*. Важливо, щоб лікарі первинної медичної допомоги, ревматологи, кардіологи, нефрологи та серцево-судинні хірурги були більш обізнані щодо цього захворювання [94].

Саме з такою метою підготовлено цей огляд літератури, адже рання діагностика та своєчасне призначення лікування сприятимуть поліпшенню прогнозу у хворих на НАА.

Визначення

НАА – артеріїт, часто гранулематозний, який переважно вражає аорту та/або її основні гілки. Зазвичай розвивається у віці до 50 років, що є основною відмінністю від гігантоклітинного артеріїту (ГКА), який розвивається після 50 років [65].

НАА – панартеріїт із запальним потовщенням стінок із поступовим прогресуванням до фіброзної облітераційної стадії, що призводить до розвитку стенозів, оклюзій та аневризм артерій із розвитком ішемії відповідних органів і систем і пов'язаний зі значною захворюваністю та смертністю серед молодих пацієнтів [76, 115, 136]. У результаті оклюзії чи стенозу артерій у пацієнтів виявляють відсутність пульсу, тому НАА ще має назву «хвороба відсутності пульсу» або «оклюзивна тромбоартеріопатія», синдром Марторелла, синдром дуги аорти. НАА відомий також як артеріїт Такаясу, або хвороба Такаясу [50, 72, 111, 116].

Історія

У 1761 році італійський патологоанатом Giovanni Battista Morgagni описав у 41-річної жінки відсутність пульсу на променевої артерії та дані аутопсії цієї хворої [79]. Перший опис НАА зробив 1830 року японський терапевт Rokushu Yamamoto, який спостерігав у 45-річного чоловіка персистуючу лихоманку з розвитком у подальшому відсутності пульсу на правій верхній кінцівці й ослаблення його на лівій верхній кінцівці та відсутністю пульсу на сонних артеріях, розвитком задишки та раптовою смертю на 11-му році захворювання [104]. У 1856 році W.S. Savory [129] і A. Kussmaul у 1872 році [77] детально описали ураження аорти та її гілок невідомої етіології.

У 1905 році японський офтальмолог Mikito Takayasu доповів про спостереження змін артерій сітківки ока у 21-річної жінки зі скаргами на зниження гостроти зору зі специфічним кільцеподібним артеріовенозним анастомозом навколо диска зорового нерва, а опублікував ці дані у 1908 році [142]. Під час обговорення доповіді М. Takayasu К. Onishi та Т. Kagoshima представили свої спостереження у двох пацієнтів із подібними проявами на очному дні та відсутністю пульсу на променевих артеріях [109]. У 1951 році К. Shimizu та К. Sano опублікували підсумки клінічних проявів НАА під назвою «Хвороба відсутності пульсу» (pulseless disease) [125].

Епідеміологія

НАА належить до рідкісних захворювань. Його діагностують серед населення всіх країн світу, однак найбільш поширена хвороба Такаясу в Японії, Південно-Східній Азії, Індії, Китаї, в країнах Латинської Америки, Центральній та Південній Америці [29, 66]. Захворюваність на НАА становить 2,6 випадку на 1 млн населення в Сполучених Штатах і 1,26 на 1 млн населення в Північній Європі на рік, тоді як у Японії, за даними аутопсій, діагностують 1 випадок НАА на кожні 3000 аутопсій [89, 149].

НАА розвивається у молодих жінок частіше, ніж у чоловіків [72, 132, 137, 138]. Так, хворобу Такаясу діагностують у жінок у 8-10 разів частіше, ніж у чоловіків [76, 89, 122, 136]. Проте співвідношення захворюваності між жінками та чоловіками відрізняється в різних країнах: у Японії воно становить 9:1 [78], у Мексиці – 6,9:1, в Ізраїлі – 1,2:1 відповідно [18]. Як було зазначено вище, НАА частіше виникає в осіб, молодших 40 років [94]. За даними ретроспективного багатоцентрового дослідження за участю 318 пацієнтів з НАА, середній вік діагностики НАА становив 36 років (25-47), з яких жінок було 86,8% [31], що підтверджують результати роботи, за якими понад 90% пацієнтів захворіли на НАА у віці до 40 років [76]. Однак, за даними іншого дослідження, середній вік пацієнтів становив 25 років [137], і лише 15% пацієнтів були у віці до 15 років [148]. Ці епідеміологічні особливості є наріжним каменем у проведенні диференційної діагностики з ГКА [76]. Хоча НАА розвивається переважно у молодих осіб у другій чи третій декаді життя, але не є рідкістю у дітей і людей після 40 років [60]. Слід зауважити, що наймолодшому пацієнту, в якого діагностували НАА, було 6 міс [122].

Етіологія та патогенез

Етіологія НАА невідома [89, 111, 122], але інфекційні агенти, генетичні чинники та чинники зовнішнього середовища відіграють важливу роль у розвитку цього захворювання [10, 104, 146], зокрема мікобактерії туберкульозу та віруси [61, 100]. Генетичну схильність до НАА підтверджує часта асоціація захворювання з HLA-B*52, HLA-DRB*1301, HLA-B/MICA, HLA-DQB1/HLADRB1, HLA-DRB1*1502 та ін. [124, 126]. Географічна відмінність поширеності НАА (захворювання частіше зустрічається у населення країн Азії), географічні особливості локалізації ураження аорти та більша захворюваність жінок також вказують на те, що важливу роль у розвитку НАА відіграють етнічні та генетичні чинники [71, 107]. До того ж описані сімейні випадки захворювання, що може свідчити про генетичні причини хвороби Такаясу [75]. Окрім того, не з'ясована роль ендокринних чинників у розвитку НАА (враховуючи, що частіше на НАА хворіють жінки) [89].

Зрозумілою є дія аутоімунних механізмів у патогенезі НАА [10, 102]. Їхня роль у розвитку цього захворювання також підтверджена даними щодо асоціації НАА з хворобою Крона, виразковим колітом, саркоїдозом,

тиреоїдитом Хашимото, ревматоїдним артритом, анкілозивним спондилітом, системним червоним вовчаком, поліміозитом і системною склеродермією [26, 71, 73], виявленням антитіл до ендотеліальних клітин, антикардіоліпінових та антиаортальних аутоантитіл у пацієнтів з НАА [9, 102]. Окрім того, ефективність глюкокортикоїдів (ГК) і цитостатиків підтверджує роль аутоімунних механізмів у розвитку НАА [88, 112].

Цитокіни (такі як фактор некрозу пухлини-α (ФНО-α), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерферон-γ, лімфокіни, хемокіни й інші білки (включно з перфоринами та матриксними металопротеїназами) беруть участь у індукції та посиленні запальної реакції та пошкодженні тканин [10, 145]. Це призводить до запалення, некрозу, неоваскуляризації, міграції гладеньком'язових клітин, проліферації інтими та формування гігантських багатоядерних клітин [9]. Потенційна роль ФНО-α в патогенезі НАА (гранулематозне запалення є характерною рисою НАА, і ФНО-α відіграє важливу роль у формуванні гранульоми) підтверджується ефективністю анти-ФНО-α терапії в пацієнтів із рефрактерним НАА [59]. Результати дослідження показали підвищення рівня сироваткового ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-18 [4], ФНО-α [114, 145] у хворих на НАА.

Патоморфологія

На ранній стадії захворювання відзначають гранулематозний артеріїт [116] із переважною локалізацією запалення у внутрішній частині середньої оболонки, адвентиції та у ділянці *vasa vasorum* [146]. Мононуклеарні клітини ініціюють і сприяють поширенню ураження судин. Цей процес починається з міграції лейкоцитів до адвентиції судин через *vasa vasorum* (діє як портал входу), через який відбувається клітинна інфільтрація. Наступна продукція хемокінів і цитокінів впливає як на інтенсивність відповіді, так і на типи клітин, що рекрутуються в середню оболонку та інтиму (наприклад, макрофаги, активовані дендритні клітини, натуральні клітини-кілери (НК-клітини), γδ Т-лімфоцити, В-лімфоцити, макрофаги та гігантські багатоядерні клітини) [10, 66, 89]. Імунна відповідь призводить до запалення, міграції гладеньком'язових клітин, некрозу, формування гігантських багатоядерних клітин, вираженої проліферації міофібробластів в інтими, відкладення мукopolісахаридів, що зумовлює гіперплазію (потовщення) інтими, а згодом і фіброзу та фіброзу середньої оболонки й адвентиції (пізня стадія) [10, 66, 111, 146]. Далі прогресує зменшення просвіту артерій із розвитком стенозу або оклюзії артерій, які найчастіше зазнають уражень при НАА [89, 111, 146]. Іноді спостерігаються їх тромбози [111, 149]. У результаті деструкції еластичних волокон і гладеньком'язових клітин відбувається дилатація судин або формування аневризми [89, 146]. У хронічній фазі запалення спостерігають неоднорідний запальний інфільтрат, що містить мононуклеарні клітини, з розвитком фіброзу та неоваскуляризації, тоді як у фазі ремісії виявляють лише фіброз у всіх шарах стінки судин [146].

Отже, внаслідок гранулематозного артеріїту розвиваються стенотичні чи оклюзійні ураження, котрі призводять до ішемії органів та/або дилатації й формування аневризми [29, 89, 116, 146] та тромбозу [146, 149]. Причому для цього захворювання притаманне сегментарне ураження судин [146].

Хоча найчастіше патерн захворювання змінюється географічно [94], стеноз артерій відзначають у понад 90% пацієнтів, тоді як дилатація або аневризми – приблизно в 17-25% випадків [71, 88, 89, 100, 112, 148]. Гирло аорти

є найпоширенішим місцем розвитку аневризми, що може призвести до аортальної недостатності [88]. Аневризми (сакулярні або фузиформні) зазвичай співіснують зі стенозичними ураженнями. Дисекції артерій є надзвичайно рідкісними та локалізуються зазвичай у черевному відділі аорти [146].

Хоча будь-яка артерія еластичного або м'язового типу може бути залучена в патологічний процес, основні гілки аорти уражаються у всіх пацієнтів із НАА. Найбільш поширеним місцем стенозу є підключичні, брахіоцефальні, безіменні артерії, загальні сонні та хребцеві артерії [89, 111, 123], але також можуть уражатися легеневі, коронарні [29], ниркові артерії, особливо у хворих із країн Азії, що пояснює підвищений рівень захворюваності на АГ у цьому регіоні [123], та ін. При НАА частіше ураження виявляють у гирлі артерій [146] та їх проксимальних відділах [89]. Слід зауважити, що частіше розвивається стеноз черевного, ніж грудного відділу аорти. Ураження черевного відділу аорти та її гілок можуть викликати ішемію вісцеральних органів, АГ або переміжну кульгавість [89].

Є декілька класифікацій анатомічних типів НАА. Згідно з класифікацією групи Numano (1996) НАА поділяють на шість типів (рис. 1): тип I – дуга аорти та її гілки; тип IIa – висхідна аорта, дуга аорти та її гілки; тип IIb – висхідна аорта, дуга аорти та її гілки та низхідна грудна аорта; тип III – грудна низхідна та черевний відділ аорти і/або ниркові артерії; тип IV – черевний відділ аорти і/або ниркові артерії; тип V – поєднання типів IIb і IV. Ураження коронарних артерій (КА) позначається як С (+), а легеневих артерій – Р (+) [58].

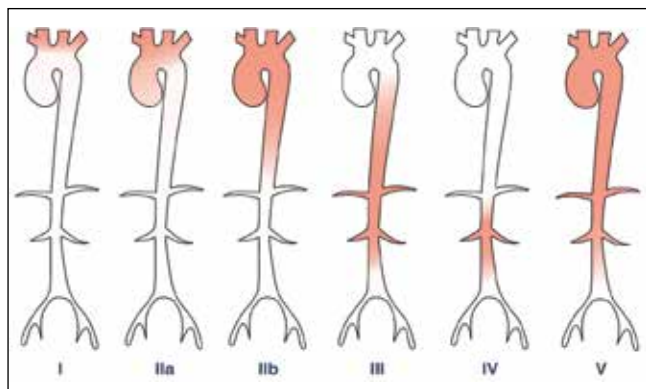


Рис. 1. Ангіографічна класифікація НАА залежно від локалізації уражених судин [58]

Ці типи ураження судин спостерігаються у всіх регіонах, хоча відзначають географічні особливості їх ураження при НАА. Так, у Японії частіше спостерігається більш високий рівень ураження дуги аорти (reverse coarctation), а в Південно-Східній Азії, Індії та Африці частіше спостерігають «синдром середньої частини аорти» (middle aortic syndrome), ураження грудного та черевного відділів аорти та ниркових артерій, у Північній Америці – гілок дуги аорти та черевного відділу аорти [61, 134, 146]. V анатомічний тип, як відомо, асоційований із АГ, серцево-судинною захворюваністю та пізньою смертністю хворих на НАА [136], який, за даними дослідження, найчастіше виявляли у Кореї (у 54,5% випадків) [80] та часто виявляють у Японії, Китаї, Північній Америці та Мексиці [58, 71, 137].

Клінічна картина

Клінічні прояви НАА залежать від басейну артерій, що уражаються [50], розвитку ішемії органів [72], наявності колатералей [89, 122] та стадії захворювання [16, 112]. Розрізняють три стадії НАА. Перша стадія – це рання системна стадія, в якій можуть відзначати конституціональні симптоми (наприклад, втома, нездужання, запаморочення, лихоманка). Ця стадія є стадією превазкуліту (prevasculitic stage). Друга стадія – стадія васкуліту, коли відзначають стенози, аневризми та каротидинію. Симптоми, що характеризують цю стадію, включають втому, лихоманку, нездужання, артралгії, задишку, серцебиття, головний біль, висипку, кровохаркання. Симптоми судинної недостатності включають оніміння рук, переміжну кульгавість, розмитість зору, диплопію, амавроз фугакс, інсульт, ТІА. Третя стадія – це стадія фіброзу, яку деякі автори характеризують як латентне «перегорання» патологічного процесу («burnt out» phase) [72]. Слід зауважити, що на пізніх стадіях НАА спостерігають симптоми, які пов'язані з локалізацією та поширеністю стенозу/оклюзії, тромбозу артерій великого діаметру з розвитком ішемії або з ознаками з боку уражених органів [29, 52, 89]. Характерні клінічні ознаки НАА наведені у таблиці 1 [66]. Крім того, деякі пацієнти можуть мати безсимптомний перебіг НАА – лише під час огляду в них спостерігають відсутність пульсу або різний артеріальний тиск (АТ) на кінцівках [89].

Симптоми, що пов'язані з ішемією, представлені в таблиці 2 і включають: ішемічний інсульт, ТІА, порушення зору (наприклад, розмитість зображень, диплопія, амавроз), каротидинію, біль у животі, переміжну кульгавість (вираженість симптомів залежить від розвитку колатералей) [122, 123].

Типовими для НАА є ураження центральної нервової системи (ТІА, інсульт, головний біль, цереброваскулярна недостатність (запаморочення, пресинкопе, синкопе) внаслідок ураження сонних і хребцевих артерій [153] та офтальмологічні розлади, такі як нечіткість зору, диплопія, скотоми, амавроз фугакс, ретинопатія Такаюсу [88, 89].

Залучення в патологічний процес артерій черевної порожнини, за даними ангіографії, зустрічається у 18-66% пацієнтів [71, 88]. Проте ознаки ішемії не характерні (чи розвиваються рідко) внаслідок розвитку колатерального кровотоку. Пацієнтам із наявністю мезентеріальної ішемії (розвитком черевної жаби або інфаркту вісцеральних органів) показана ревазуляризація [89].

НАА може ускладнюватися небезпечним для життя ураженням легеневих артерій і розвитком легеневої гіпертензії [144]. Слід зауважити, що ураження легеневої артерії – особливість, притаманна тільки НАА та не зустрічається при інших формах аортитів [100]. Оклюзія, стеноз і постстенотична дилатація виявляються більш ніж у 55% пацієнтів із НАА при застосуванні методів дослідження з візуалізацією [92], але більшість з них безсимптомні [89]. Клінічні симптоми, такі як кровохаркання, задишка, кашель або біль у грудній клітці, зустрічаються приблизно

у 25% пацієнтів із НАА. Частота розвитку легеневої АГ становить 12-15% [16, 80]. Є повідомлення про рідкісні випадки ураження легень із розвитком інтерстиційного пневмоніту, плеврального випоту, масивного кровохаркання та тромбозу легеневих артерій [89, 92].

Ураження нирок спостерігають у вигляді стенозу ниркових артерій (у 25-89% пацієнтів із НАА), який є найбільш частою причиною АГ [88, 89, 138], а також ураження клубочкового апарату – мезангіо-проліферативний гломерулонефрит, IgA-нефропатія, хвороба мінімальних змін, фібрилярний і мембранозно-проліферативний гломерулонефрити та ін. [83].

Ураження шкіри спостерігається у 28% пацієнтів із НАА. Частими проявами є вузлувата еритема, гангренозна піодермія [122].

Майже у половини пацієнтів із НАА діагностують ураження серця [16, 71, 95] як наслідок ураження судин і/або його первинного ураження [80]. Слід зауважити, що в патологічний процес при НАА потенційно може бути залучена будь-яка структура серця [16, 71, 95]. Важливо наголосити, що у пацієнтів із НАА ураження серцево-судинної системи чи розвиток СН є значущими предикторами смертності [32, 136]. Залучення серця у патологічний процес є однією з основних причин захворюваності та смертності при НАА і може проявлятися патологією клапанів серця (типово – аортальна недостатність), АГ, перикардитом, міокардитом, порушенням ритму серця, ДКМП, коронаритом із розвитком ішемії міокарда (стенокардія та ІМ), СН, раптовою смертю [73, 89, 95, 96, 99, 122, 143, 157].

За результатами спостереження В.Р. Мвипатаяї і співавт., ураження серця констатували у 45% пацієнтів, АГ (унаслідок стенозу ниркових артерій і коарктації аорти) – у 77%, СН – 33%, ІХС – у 5% (з них у 10 пацієнтів спостерігали типову стенокардію, у 4 – ІМ) [100]. Згідно з даними іншого дослідження за участю 204 пацієнтів із НАА, АГ спостерігали у 69,1% хворих, застійну СН – у 13,2%, атипичну коарктацію – у 17,7%, ТІА – у 7,4%, інсульт – у 12,7% [80]. Серед пацієнтів з АГ (69,1%) у 48,9% виявили ураження ниркових артерій, у 23,4% – атипичну коарктацію аорти, які корелювали з АГ (p<0,0001 і p=0,0001 відповідно) [80].

Аневризма аорти. Формування аневризми та її ускладнення, такі як аортальна недостатність, СН і розрив аневризми, можуть бути фатальними [26]. Аневризми, як правило, виявляють у пацієнтів із тривалим захворюванням. Більшість пацієнтів з аневризмом аорти мають сприятливий прогноз, однак у деяких пацієнтів розмір аневризми може швидко збільшуватися з розвитком тромбозу або розриву. Розрив аневризми аорти є рідкісним ускладненням НАА [26], що може бути пов'язане з потовщенням стінки артерій унаслідок вираженого фіброзу середньої оболонки й адвентиції [26]. Е. Sueyoshi і співавт. повідомили про формування 17 аневризми аорти у 14 з 31 пацієнта з НАА. Три аневризми швидко збільшувалися у розмірах з наступним розривом (дві з них розташовані в грудному відділі аорти, одна – в черевному відділі аорти) [139]. Описаний випадок формування фузиформної аневризми правої КА (з наявністю тромбу) й аневризми черевного відділу аорти з розривом останньої та летальним кінцем 38-річної пацієнтки з НАА (яка ще страждала на саркоїдоз та тиреоїдит Хашимото). Окрім того, в літературі є повідомлення про формування аневризми аорти (висхідна частина аорти, дуга аорти, низхідна частина грудного та черевного відділів аорти) та її швидкого збільшення у низхідній частині грудного відділу аорти на 79% за 1 міс (з 5,6 до 10 см) [119].

Аортальна недостатність. При НАА у 7-55% випадків спостерігають розвиток аортальної недостатності залежно від методу діагностики [16, 32, 71, 80, 88, 95, 107, 136]. Це ускладнення розвивається внаслідок розширення висхідної частини аорти та формування її аневризми, в результаті чого відбувається дилатація аортального кільця, а також сепарація та потовщення стулок клапана в результаті аортиту [71, 88, 89, 95]. За результатами дослідження, недостатність аортального клапана може призводити до розвитку застійної СН, порушення ритму серця, які є основними причинами смерті пацієнтів із НАА в Японії [103]. Проте пацієнти з НАА в інших азіатських країнах, таких як Китай, Таїланд та Індія, мають високу частоту цереброваскулярних подій унаслідок реноваскулярної АГ, яка є основною причиною смерті [104].

Таблиця 1. Характерні ознаки НАА [66]

Ослаблення чи відсутність пульсу виявляють у 84-96% хворих, вони асоціюються з переміжною кульгавістю й різним АТ
Судинні шуми фіксують у 80-94% пацієнтів
АГ спостерігають у 33-83% хворих, як правило, в результаті стенозу ниркових артерій, який діагностують у 28-75% пацієнтів
Ретинопатію НАА виявляють у 37% пацієнтів
Аортальну недостатність, що розвивається внаслідок дилатації висхідної аорти, сепарації стулок клапанів і потовщення стулок клапана, виявляють у 20-24% пацієнтів
Застійна СН, асоційована з АГ, аортальною недостатністю та ДКМП
Неврологічна симптоматика, що є вторинною до АГ та/або ішемії, котра включає постуральну гіпотензію, запаморочення, судоми та амавроз
Ураження легеневої артерії спостерігають у 14-100% пацієнтів (залежно від методу діагностики)
Інші симптоми включають задишку, головний біль, каротидинію, ішемію міокарда, біль у грудній клітці та вузлувату еритему
Примітка. ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія.

Таблиця 2. Клінічні прояви, що розвиваються внаслідок ішемії при НАА [123]

Уражені судини	Клінічні прояви
Гілки аорти	Слабкість, ослаблення чи відсутність пульсу на верхніх кінцівках, порушення функції верхніх кінцівок, головний біль, запаморочення, порушення зору та орієнтації, синкопе [74, 140]
Дуга аорти	Застійна СН, недостатність аортального клапана, АГ [51, 54, 78]
КА	ІХС, ІМ [5, 41]
Легеневі артерії	Біль у грудній клітці, кашель, кровохаркання, застійна СН [69]
Черевний відділ аорти та черевний стовбур	Ішемія шлунка, кишечника, абдомінальний біль, нудота, блювання [127]
Ниркові артерії	АГ, хронічна ниркова недостатність [11, 17, 56]
Примітки. ІХС – ішемічна хвороба серця; ІМ – інфаркт міокарда.	

Антитромбоцитарная терапия и сахарный диабет: как преодолеть барьер истинной резистентности?

По материалам научно-практической конференции «Медико-социальные проблемы артериальной гипертензии в Украине» (30 мая – 1 июня, г. Одесса)

В настоящее время не вызывает сомнения, что высокий уровень смертности у пациентов с сахарным диабетом (СД) в основном обусловлен макрососудистыми осложнениями – инфарктом миокарда (ИМ) и мозговым инсультом. Наличие СД в разы повышает риск возникновения сердечно-сосудистых катастроф, что не в последнюю очередь обусловлено повышенной склонностью к тромбообразованию. Вместе с тем известно, что эффективность основного компонента антитромбоцитарной терапии – ацетилсалициловой кислоты (АСК) – снижена у пациентов с диабетом. Особенности фармакодинамики антиагрегантов при диабете, а также возможным способом повышения эффективности антитромбоцитарной терапии у таких пациентов посвятил свое выступление член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко.

Профессор А.Н. Пархоменко подробно рассмотрел причины ухудшения тромбогенного статуса пациентов с СД на клеточном уровне, отметив, что тромбоциты – не просто клетки, которые формируют тромб. Тромбоциты выделяют цитокины, влияющие на активность моноцитов и полиморфноядерных нейтрофилов, обуславливая в значительной мере возникновение воспалительного процесса в сосудистой стенке и формирование эндотелиальной дисфункции. При СД происходит увеличение объема и массы тромбоцитов без изменения их количества, а внутри клеток усиливается метаболизм арахидоновой кислоты и синтез тромбоксана A_2 (TxA_2). Процесс активации тромбоцитов сопровождается также увеличением внутриклеточной концентрации ионов кальция и уменьшением – магния; повышается активность простагландинсинтазы и протеинкиназы C, снижается синтез и биодоступность оксида азота. Таким образом, активация тромбоцитов является одним из ключевых звеньев в патогенезе прогрессирования сосудистых поражений у пациентов с СД и, заблокировав этот процесс, можно снизить риск многих сердечно-сосудистых осложнений.

Основой антитромбоцитарной терапии в настоящее время остается АСК, эффективность которой в кардиологических дозах убедительно доказана в серии классических исследований и метаанализов, проведенных сообществом исследователей антитромбоцитарной терапии (Antithrombotic Trialists' Collaboration). Если целесообразность назначения АСК в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых событий пациентам без установленного атеросклеротического заболевания (ишемической болезни сердца – ИБС, цереброваскулярного заболевания или заболевания периферических артерий) еще обсуждается экспертными обществами и зависит от баланса расчетного индивидуального сердечно-сосудистого риска и риска кровотечений, то роль АСК во вторичной профилактике у лиц, перенесших коронарные события или инсульт, не вызывает сомнений. Рекомендуемые в настоящее время кардиологические дозы АСК для профилактики сосудистых катастроф – 75-162 мг/сут в американских и 75-150 мг/сут в европейских клинических руководствах.

Однако при СД проблема заключается в том, что патофизиологические процессы, происходящие на фоне этого заболевания, препятствуют полной реализации

антиагрегантного эффекта АСК, что отражается на клинических исходах. Так, по данным метаанализа Antithrombotic Trialists' Collaboration, опубликованного в 2002 г., снижение риска сердечно-сосудистых событий при вторичной профилактике в общей популяции пациентов составило 22%, а в подгруппе пациентов с СД – только 7% без статистической достоверности.

Феномен истинной резистентности к терапии АСК у пациентов с СД, безусловно, заслуживает внимания как исследователей, так и клиницистов, ведь именно в этой популяции сердечно-сосудистые риски максимальны и неполноценность антиагрегантного действия АСК может оказаться фатальной. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с диабетом и предиабетом в 2013 г. впервые появилось официальное патогенетическое объяснение ослабленного антиагрегантного эффекта АСК при СД. Суть объяснения сводится к тому, что прием АСК в низких дозах 1 р/сут может быть ассоциирован с неполным подавлением активности фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) тромбоцитов и сохранением их повышенной активности (обусловленной TxA_2). Предполагается, что это происходит вследствие ускоренного обновления популяции тромбоцитов при СД. Другими словами, в 24-часовых интервалах между приемами доз АСК активность ЦОГ-1 может восстанавливаться в достаточной степени, что существенно ослабляет антиагрегантный эффект.

Поддерживающие эту позицию доказательства указывают на потенциально полезные эффекты применения АСК 2 р/сут у пациентов с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Проведены исследования, которые показывают, что удвоение дозы и кратности приема АСК у больных диабетом может обеспечить более эффективное



А.Н. Пархоменко

ингибирование реактивности тромбоцитов и позволить преодолеть барьер истинной резистентности. Данную гипотезу проверяли в открытом исследовании D. Capodanno и соавт. (2011), в котором изучали эффективность альтернативных режимов дозирования АСК у пациентов с коронарным атеросклерозом и СД, оценивая индуцированную коллагеном агрегацию тромбоцитов. В соответствии с дизайном исследования, пациентов, которые принимали АСК в дозе 81 мг/сут в течение минимум 1 нед, переводили в одну из четырех групп: на прием препарата 81 мг 2 р/сут, 162 мг 1 р/сут, 162 мг 2 р/сут или 325 мг 1 р/сут.

Пациенты контрольной группы продолжали принимать АСК по 81 мг 1 р/сут. Антиагрегантный эффект оценивали через 1 нед лечения. Согласно полученным результатам удвоение кратности приема АСК ассоциировалось с достоверной редукцией реактивности тромбоцитов (рис. 1). Стоит отметить, что на сегодня это первое исследование, в котором подтверждено усиление фармакодинамического эффекта АСК при удвоении кратности приема препарата.

Целесообразность такого подхода продемонстрирована и в другом исследовании – AVOCADO, в котором включили 304 пациента с СД 2 типа, исходно принимавших стандартную дозу (75 мг) АСК. 90 (35,4%) пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов, определенной по коллаген/адреналин-индуцированному

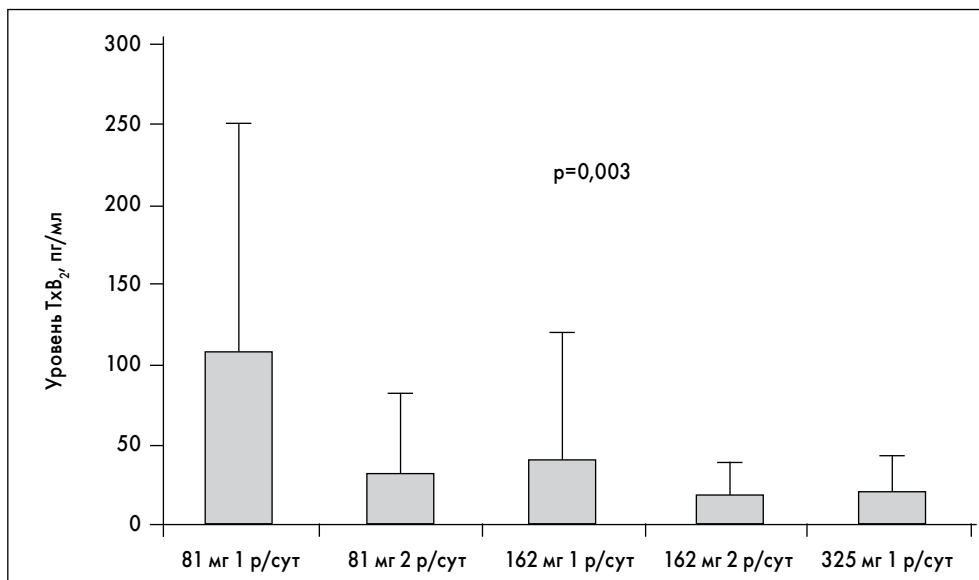


Рис. 1. Изменения уровня тромбоксана B₂ в группах исследования

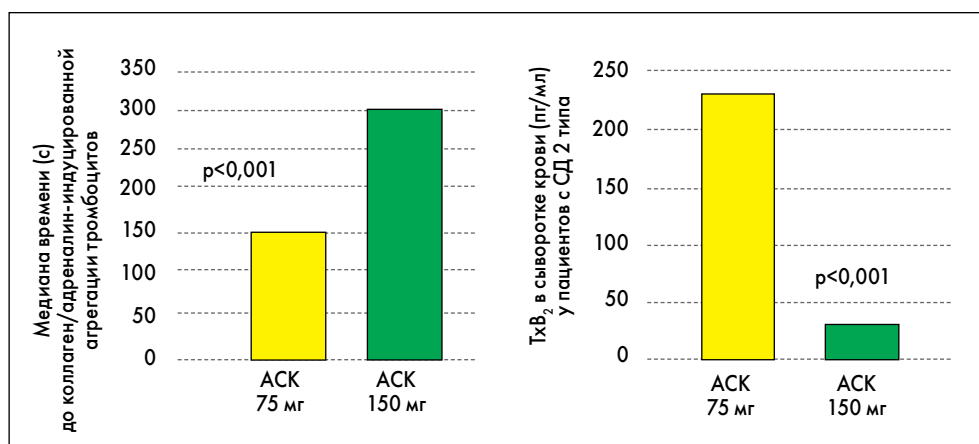


Рис. 2. Усиление антиагрегантного эффекта АСК в дозе 150 мг/сут по сравнению с дозой 75 мг/сут (M. Rosiak et al. Kardiologia Polska. 2013; 71 (6): 552-557)

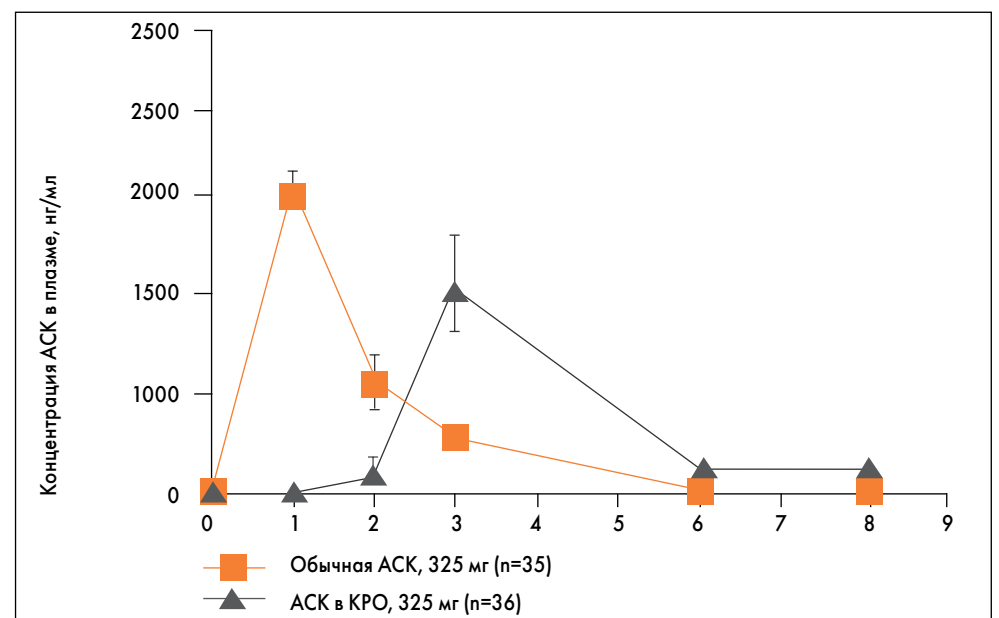


Рис. 3. Кривые концентрации АСК в плазме крови у пациентов с СД при приеме разных лекарственных форм демонстрируют различия биодоступности не в пользу препарата с КРО (D.L. Bhatt et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2017; 69: 603-12)

время агрегации (СЕРІ-СТ), рандомизировали к приему двойной дозы АСК (150 мг) или 75 мг клопидогреля. В результате показано, что удвоение дозы АСК привело к достоверной пролонгации времени агрегации и снижению уровня ТхВ₂ в крови (рис. 2).

Возможно, результаты этих исследований будут учтены при составлении новых рекомендаций по антитромбоцитарной терапии у пациентов с СД. На сегодняшний день в инструкциях производителей АСК рекомендован ее прием 1 р/сут в диапазоне от 75 до 150 мг.

В ходе доклада были развенчаны два мифа относительно возможностей преодоления аспиринорезистентности.

Миф 1. Если пациент не чувствителен к АСК, его следует перевести на клопидогрель.

АСК и клопидогрель сопоставимы у пациентов со стабильной ИБС по эффективности, безопасности (в том числе по рискам развития любых кровотечений), а также по частоте развития истинной резистентности к молекуле. Но в соответствии с действующими рекомендациями ЕОК по ведению больных со стабильной ИБС (2013) и Национальным клиническим протоколом (2016) АСК в дозе 75-150 мг показана **всем пациентам** (класс рекомендации I, уровень доказательств А), а клопидогрель следует использовать в качестве альтернативного средства в случае **непереносимости** АСК (I, B). Кроме того, АСК является базисным компонентом двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) у больных с острым коронарным синдромом или после стентирования коронарных артерий, в то время как клопидогрель является дополнительным компонентом.

Миф 2. Лекарственная форма АСК с кишечнорастворимой оболочкой (КРО) уменьшает частоту сердечно-сосудистых осложнений в большей степени из-за пролонгированного действия.

На самом деле замедленное высвобождение АСК и меньшая пиковая концентрация при приеме препарата с КРО препятствуют полной реализации эффекта препарата. Недавно в специальном исследовании было показано, что у пациентов с СД кишечнорастворимая форма АСК недостаточно

эффективно подавляет ТхВ₂ из-за сниженной биодоступности (рис. 3). Особенно опасным этот недостаток КРО может быть в острой ситуации — при нестабильной стенокардии, остром ИМ (ОИМ), инсульте, когда необходимо быстро подавить реактивность тромбоцитов.

Что говорят на этот счет рекомендации? В руководстве ЕОК по ведению пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST (2017) АСК рекомендуется всем пациентам без противопоказаний в первоначальной нагрузочной дозе 150-300 мг/сут и поддерживающей дозе 75-100 мг/сут длительно, независимо от стратегии лечения (высший класс рекомендации и уровень доказательств — I, A).

ДАТ в составе АСК и тикагрелора или прасугреля (или клопидогреля, если тикагрелор или прасугрель недоступны или противопоказаны) рекомендуется в течение 12 мес после чрескожного коронарного

вмешательства (ЧКВ), если нет противопоказаний, таких как повышенный риск кровотечения (I, A).

Рекомендации не содержат особых указаний относительно состава и дозировок антитромбоцитарной терапии у пациентов с СД. В руководстве ЕОК по ведению пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST (2015) рекомендованы одинаковые подходы к антитромбоцитарной терапии у пациентов как с СД, так и без СД (I, C). Вместе с тем отмечено, что больные СД демонстрируют худший антитромбоцитарный ответ на актуальные режимы применения клопидогреля и АСК и менее благоприятные исходы после ЧКВ и коронарного шунтирования по сравнению с пациентами без СД.

Выводы

1. АСК остается основным компонентом антитромбоцитарной терапии кардиологических пациентов, в том числе с СД.

2. У пациентов с СД ослабление антитромбоцитарной активности низких доз АСК обусловлено патогенетическими причинами. Эффект АСК у этих больных отличается значительной вариативностью (особенно при использовании лекарственной формы с КРО), что влечет повышение риска тромботических событий.

3. На данный момент действующие клинические руководства в целом не предусматривают особых режимов терапии АСК для кардиологических пациентов с СД. Хотя повысить антитромбоцитарную эффективность АСК у этих пациентов возможно ее применением в дозе от 150 мг.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Статья печатается при содействии
ООО «Такеда Украина».

3

Справка «ЗУ»

Международные и национальные кардиологические общества рекомендуют применять АСК в дозе от 75 мг как для первичной профилактики тромбозов и сердечно-сосудистых заболеваний (например, острого коронарного синдрома) у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска (возраст, пол, артериальная гипертензия, СД, гиперхолестеринемия, ожирение, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний), так и для вторичной профилактики с целью снижения частоты тромботических осложнений у пациентов с острой и хронической формами ИБС, заболеваниями периферических артерий и нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе. Для достижения максимального антитромбоцитарного эффекта при назначении АСК в низких дозах следует отдавать предпочтение препарату без КРО, обеспечивающему начало всасывания действующего вещества в желудке. Назначая долгосрочную терапию для профилактики сердечно-сосудистых катастроф, врач должен быть уверен в качестве препаратов. В Украине представлены препараты АСК европейского производства компании Takeda GmbH (Германия) — Кардиомагнил (таблетки, покрытые пленочной оболочкой; одна таблетка содержит 75 мг АСК) и Кардиомагнил Форте (таблетки, покрытые пленочной оболочкой; одна таблетка содержит 150 мг АСК).



Я

КАРДІОМАГНІЛ

Вибір,
підказаний серцем



- Первинна і вторинна профілактика тромбоембологенезу¹
- Дозування відповідає рекомендаціям ESC² і АНА³
- Виробляється в Німеччині⁴

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболочкою, по 75 мг. **Фармакотерапевтична група:** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. АТХ В01А С06. **Фармакологічні властивості:** Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. **Показання:** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця: профілактика повторного тромбоембологенезу; первинна профілактика тромбозів, серцево-судинних захворювань, таких як гострий коронарний синдром у пацієнтів віком від 50 років, у яких присутні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи. **Протипоказання:** Гіперчутливість до АСК, іншим саліцилатам або до будь-якого компонента препарату, астма, спричинена застосуванням саліцилатів або НПЗП в анамнезі, гострі печінкові виразки, геморагічний діатез, ниркова, печінкова і серцева недостатність тяжкого ступеня, комбінація з метотрексатом. **Побічні реакції:** Шлунково-кишкові розлади: часті прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль. Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи астматичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладення носа, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко — тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску:** Без рецепта — 30 таблеток, за рецептом — 100 таблеток. **Р. л. МОЗ України:** Кардіомагніл: UA/10141/01/01 від 15.01.2015 №11. **Виробник:** Такеда ГмБХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізо-

ваних виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кардіомагніл. 2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2013;34(38):2949–3003. 3. Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Older Adults: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2013;128. 4. Ресурси не посвідчені на лікарський засіб UA/10141/01/01 від 15.01.2015 № 11. АНА (American Heart Association) — Американська асоціація серця, ESC (European Society of Cardiology) — Європейське товариство кардіологів. ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Г.В. Мостбауер, к. мед. н., М.Б. Джус, к. мед. н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Неспецифічний аортоартеріт (хвороба Такаясу) та серцево-судинна система

Продовження. Початок на стор. 32.

За даними дослідження, у 41% пацієнтів із НАА діагностували аортальну недостатність, з яких у 94% випадків були жінки. Слід зауважити, що 75% пацієнтів із аортальною недостатністю страждали на АГ. Мітральна недостатність виявлена у 25% пацієнтів, 95% з яких – жінки; трикуспідальна недостатність – у 17% хворих, серед них 85% – жінки (табл. 3) [136].

аутопсій, за якими у молодих пацієнтів спостерігали атеросклеротичні зміни артерій [104].

У пацієнтів із НАА порівняно зі здоровими особами виявляють потовщення комплексу інтима-медіа сонних артерій [131] і збільшення артеріальної жорсткості [101], які є сурогатними маркерами атеросклерозу [43], зокрема і КА [101]. Слід зауважити, що збільшення товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій спостерігають навіть у пацієнтів із ангиографічно нор-

Таблиця 3. Ураження клапанів серця при НАА [136]

Вада серця	Легка	Помірна	Тяжка	Разом	Частка, %
Аортальна недостатність	22	5	4	31/76	41
Мітральна недостатність	14	3	2	19/76	25
Трикуспідальна недостатність	9	3	1	13/76	17

Клінічна картина аортальної недостатності різна: від безсимптомної до гемодинамічно значущої регургітації з розвитком швидко прогресійної застійної СН [71, 95] чи ішемії міокарда внаслідок недостатнього надходження крові в КА [89], яка потребує хірургічного втручання. За даними дослідження, вираженість регургітації зменшується при оптимальному контролі запалення імуносупресивною терапією [82].

АГ є основною причиною захворюваності, пов'язаної з НАА, і розвивається приблизно у 33-90% пацієнтів [16, 89, 132, 136, 149]. Невиявлена або недостатньо контрольована АГ може призвести до значної захворюваності та смертності [92]. Є деякі географічні відмінності поширеності АГ. Так, її розвиток відзначають щонайменше в 40% пацієнтів у США та Європі [88, 148], у 80% випадків – у Індії, Японії, Мексиці та Кореї [88].

Патогенез АГ при НАА є складним, багатофакторним і не повністю з'ясованим. АГ при НАА розвивається внаслідок звуження грудної аорти (атипова коарктація), стенозу однієї або обох ниркових артерій (ішемія нирок) чи супраренального відділу черевного відділу аорти, порушення функції барорецепторів аорти та ішемії головного мозку [48, 52, 57, 104, 106]. Зменшення еластичності стінок аорти й артерій, що спостерігається при НАА, також може сприяти підвищенню АТ [71, 95, 101]. Слід зауважити, що АГ при НАА переважно реноваскулярного походження [52]. Так, стеноз ниркових артерій виявляють у 25-89% пацієнтів, який є найбільш частою причиною АГ [16, 52, 88, 89, 136], що підтверджують дані дослідження, за якими у 50% пацієнтів із НАА виявлена АГ, у 89% з яких діагностовано ураження ниркових артерій [136].

За даними дослідження М.Е. Soto і співавт., 74% пацієнтів із НАА страждали на АГ, 38% з яких були у віці 19-28 років. Найчастіше причиною АГ був стеноз ниркових артерій – у 75% пацієнтів, двосторонній – у 67% хворих, правої ниркової артерії – у 28% пацієнтів і лівої – у 5% хворих, рідше – стеноз нижньої грудної аорти [136], як це повідомлялося в літературі [104].

Одна з проблем спостереження за цими пацієнтами пов'язана з відсутністю даних, чи точно периферичний АГ відображає аортальний тиск, адже більш ніж у 90% пацієнтів виявляють стенозичні ураження артерій, найчастішою їх локалізацією є підключичні та брахіоцефальні артерії, тому АТ на одній чи двох руках може не відображати аортальний тиск. Підвищений аортальний тиск підвищує ризик ускладнень [140, 149].

Атеросклероз. При захворюваннях, які асоційовані з хронічним запаленням, спостерігають ранній розвиток атеросклерозу [93, 147]. Так, описаний прискорений розвиток атеросклерозу при системному червоному вовчаку та ревматоїдному артриті [39, 120]. Окрім того, є дані досліджень, які за допомогою методів візуалізації, зокрема ультразвукового дослідження, виявили ранній розвиток атеросклерозу поряд із характерними змінами артеріальної стінки у пацієнтів із НАА [81]. При НАА описаний атеросклероз і виявлені атеросклеротичні ураження КА, а також інших судин у вигляді атеросклеротичних бляшок, кальцифікації аорти [132]. Ці дані підтверджують результати

мальними сонними артеріями при активному захворюванні. Окрім цього, стенозичні та розширені ділянки великих і середніх артерій при НАА стають місцями надзвичайно високої турбулентності кровотоку та, відповідно, судинного стресу, являють собою осередки для атеросклеротичного ураження артерій [131].

Коронарит є не частим проявом НАА. При НАА відзначають відносно низьку частоту ураження КА, таких як стеноз, обструкцію, аневризми КА та коронарний синдром обкрадування (coronary steal syndrome), але ішемія міокарда може бути фатальною, тому хірургічне лікування рекомендоване пацієнтам зі стенозом устя КА [45]. Ураження КА, за даними досліджень, виявляли у 5-30% пацієнтів із НАА [26, 45, 88, 104, 118, 141], однак, за результатами іншого дослідження, ураження КА виявляли у 44,4% пацієнтів (за даними комп'ютерної томографії-ангіографії – КТ-ангіографії) [137]. Частота ІХС при НАА відносно низька [132], але пов'язана з тяжкими ускладненнями, що загрожують життю [7, 110].

Розрізняють три різні морфологічні типи ураження КА: тип 1 (стеноз або оклюзія устя та проксимальних сегментів КА, найбільш частий), тип 2 (дифузний або фокальний коронарит) і тип 3 (формування аневризми КА – найбільш рідкісний) [110, 129]. Як було сказано вище, ураження КА проявляється у вигляді стенозу, оклюзії, аневризми та синдрому коронарного обкрадування. Ураження КА частіше відзначають у ділянці устя чи проксимальних відділах [88, 104, 129, 132], що підтверджують дані дослідження, згідно з якими 87,5% гемодинамічно значущих стенозів виявлені в устях КА [45]. Рідше зустрічаються дифузне або фокальне звуження дистальних відділів КА, аневризми та міжкоронарні фістули або фістули між коронарними та бронхіальними артеріями [5, 45]. Запалення судин зазвичай призводить до стенозу, але може призвести до формування аневризми КА [45, 141], яке є дуже рідкісним і в літературі є повідомлення лише про окремі випадки. Так, Н. Suzuki і співавт. описали гігантську аневризму лівої КА у 71-річної жінки з НАА, яка померла від тяжкої аортальної недостатності та прогресійної недостатності лівого шлуночка (ЛШ). Розміри аневризми – 5×6×5 см, а при аутопсії виявлена ще одна сакулярна аневризма розміром 2 см у проксимальній частині правої КА [141]. У літературі є повідомлення про формування гігантської аневризми правої КА (6 см) та лівої КА (2,2 см) у 44-річної пацієнтки з НАА [68]. М. Endo і співавт. [45] описали екстазії та аневризми КА у 4 пацієнтів із найбільшим діаметром у 25 мм. Аневризми КА є небезпечними для життя ускладненнями НАА, оскільки призводять до стазу крові, тромбозу, можуть збільшуватися або розриватися, що здатне спричинити ІМ, тампонаду серця та раптову смерть [141].

Необхідно зауважити, що за винятком рідкісних випадків (наприклад, патерн «нитка з перлин» – картина артеріальних стенозів і дилатації), ангиографічні дані не дозволяють розрізнити запальний і незапальний характер уражень КА. Діагноз коронариту часто вимагає високої клінічної настороженості та інтеграції різних даних (наприклад, екстракардіальні прояви, рівень запальних маркерів, ознаки ураження судин за даними методів дослідження з візуалізацією) [95].

При НАА описані стабільна [32, 88, 91, 136] та нестабільна стенокардія [19], гострий коронарний синдром/

ІМ [64, 88, 131, 135, 158] і раптова смерть унаслідок ураження КА [150]. У літературі є повідомлення про випадки ІМ, що ускладнилися кардіогенним шоком [64], повною АВ-блокадою [159].

Стенокардія при НАА зустрічається у 5-16% пацієнтів із НАА [32, 88, 91]. За даними дослідження 18 пацієнтів з наявністю стенокардії (типової чи атипової) та задишки, яким проводили КТ-ангіографію, у 38,9% пацієнтів із НАА спостерігали типову стенокардію, у 33,3% – атипову стенокардію, ще у 27,8% – задишку [136]. Слід зауважити, що ішемію міокарда виявлено у 25,9% пацієнтів із НАА при проведенні магнітно-резонансної томографії (МРТ) з пізнім підсиленням гадолінієм, а типовий для ІМ патерн – у 22,2% пацієнтів. Необхідно наголосити, що не виявлено асоціації патології міокарда при НАА та серцево-судинними чинниками ризику атеросклерозу [30].

ІМ рідко зустрічається у молодих осіб, але НАА є однією з основних причин його розвитку в молодих жінок [64]. Слід зазначити, що причинами ІМ у пацієнтів до 45 років є: атеросклероз КА, неатеросклеротичне ураження артерій, гіперкоагуляція (антифосфоліпідний синдром, мутація V фактора Лейдена та ін.) та використання речовин (наприклад, вживання кокаїну) [44]. Тому у разі розвитку типового болю в грудній клітці з ознаками гострого коронарного синдрому в жінок молодого віку необхідно мати на увазі і СВ, зокрема НАА, як одну із причин розвитку ІМ [64, 159]. При НАА ІМ зустрічається у 7-20% пацієнтів [88, 132, 136]. У літературі про випадки ІМ при НАА описані обструктивні, аневризматичні або змішані ураження КА [110]. У випадку, про який ідеться в роботі А. Saxena і співавт., за допомогою коронарографії (КГ) не виявлено стенозу чи оклюзії КА. Авторі припустили, що причиною ІМ у цієї пацієнтки можуть бути коронарспазм, транзиторний тромбоз чи залучення у запальний процес мікроциркуляторного русла міокарда [129].

Є повідомлення про ізолюваний коронарит із розвитком ІМ у 23-річної жінки та швидкого формування двох аневризм проксимального та середнього відділів передньої міжшлуночкової артерії (упродовж 2 тиж). Цей випадок становить особливий інтерес, оскільки виявлено ізолюване ураження КА. Авторі дійшли висновку, що в пацієнтки, можливо, атиповий перебіг НАА. Підвищення рівня маркерів запалення, характерна еволюція ангиографічних змін, а також відповідь на ГК та циклофосфамід надали авторам суттєві докази того, що коронарит є причиною ІМ у цієї пацієнтки. Адже відомо, що ураження аорти та її гілок може розвинути навіть за 5-20 років після ранньої «преваскулярної» стадії захворювання [7]. Описаний випадок вираженого стенозу стовбура лівої КА та правої КА у 48-річного чоловіка, який був направлений кардіологом на аорто-коронарне шунтування з недиагностованим НАА [122]. Необхідно зауважити, що, за даними дослідження, у 33% пацієнтів із ІМ проведена коронарна ревазуляризація [136].

Міокардит рідко спостерігають при НАА [89]. Розвиток міокардиту слід підозрювати за наявності у пацієнта із НАА болю в грудній клітці або СН за відсутності ураження перикарда, КА або клапанів. При дослідженні крові можуть спостерігатися підвищений рівень маркерів пошкодження міокарда, за даними ехокардіографії (ЕхоКГ) часто виявляють гіпокінез ЛШ та дилатацію камер серця [52, 95]. До 50% пацієнтів із НАА мають такий ступінь запалення міокарда, який часто субклінічний [95].

Описаний випадок розвитку міокардиту в 15-річного хлопця. За даними ендоміокардіальної біопсії виявлена інфільтрація міокарда CD16+ лімфоцитами, T-лімфоцитами та некроз кардіоміоцитів. Традиційна терапія СН була недостатньо ефективною. Однак лікування ГК у поєднанні з традиційною терапією СН привело до покращення систолічної функції міокарда та його морфології. Розвиток міокардиту спричинений активованими T-клітинами та деякими молекулами, що пов'язані з цими клітинами, включаючи перфорини, людський лейкоцитарний антиген (HLA) класів I і II, а також молекулами міжклітинної адгезії 1 типу (ICAM-1). Ці дані дослідження можуть свідчити про те, що аутоімунні цитотоксичні механізми, подібні до тих, що відзначають у артеріальній стінці, можуть також спричинити ураження міокарда в пацієнтів із НАА [143], що підтверджує ефективність ГК і циклофосфаміду [6]. Їх застосування сприяло покращенню функції та структури серця [6] у поєднанні з традиційною терапією СН [143]. Необхідно

зауважити, що наявність антигена HLA Bw52 асоційовано з дисфункцією ЛШ при НАА [143].

Х. An і співавт. опублікували дані про розвиток гострої СН унаслідок міокардиту, тромбозу шлуночків та емболії правої легеневої артерії [6]. У пацієнтки за результатами ЕхоКГ виявлені дилатація камер серця, дифузний гіпокінез обох шлуночків, тромб у ЛШ, невелика кількість перикардального випоту, помірна легенева гіпертензія, фракція викиду (ФВ) ЛШ дорівнювала 28%, а згодом знизилася до 12%. За рік до появи цих симптомів пацієнтка відзначала переміжну кульгавість, субфебрильну температуру, висипку на нижніх кінцівках. Окрім цього, при обстеженні спостерігали асиметрію пульсу на променевих артеріях та АТ на верхніх кінцівках, відсутність пульсу на артеріях стоп, 3/6 систолічний шум на трикуспідальному клапані. Рівень натрійуретичного пептиду В-типу (BNP) дорівнював 2009 нг/л (референтні значення <300 нг/л). За даними ультразвукового дослідження судин виявлені множинні стенози артерій і потовщення стінки стенових артерій. За даними КТ-ангіографії виявлено емболію правої легеневої артерії. Таким чином, у пацієнтки наявні 4 критерії НАА (вік <40 років, симптоми ішемії нижніх кінцівок, ослаблення пульсу, різний АТ на верхніх кінцівках і стеноз артерій за даними ультразвукового дослідження). Окрім того, у пацієнтки виявлений туберкульоз легень. Після призначення нітрогліцерину, фуросеміду, гепарину (з наступним призначенням варфарину), β-блокаторів, метилпреднізолону, циклофосфаміду та туберкулостатичної терапії відзначали підвищення ФВ ЛШ до 41%. За 2 міс потому під час ЕхоКГ та КТ-ангіографії судин легень тромби не виявлені [6].

ДКМП спостерігають у 4,0-8,3% пацієнтів із НАА [52, 134]. Описаний випадок у 14-річної дівчинки з Південної Кореї, госпіталізованої в зв'язку з розвитком задишки. Пацієнтка 5 років тому лікувалася з приводу виразкового коліту. За даними лабораторного дослідження рівень С-реактивного білка (СРБ) становив 6,29 мг/дл, а швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ) – 120 мм/год. За допомогою ЕхоКГ виявлено дилатацію ЛШ із великим пристінковим тромбом і розширення висхідної аорти. Тривимірна комп'ютерна томографія (КТ) показала розширення та нерівномірність (звивистість) висхідної та низхідної аорти з множинними стенозами її гілок, зокрема 50% стеноз проксимальних відділів правої ниркової артерії та оклюзію лівої ниркової артерії. За даними КГ стеноз КА не виявлений. Після встановлення діагнозу НАА в поєднанні з виразковим колітом призначено преднізолон, гідрохлоротіазид, спіронолактон, еналаприл та еноксапарин, а згодом – варфарин. Після 6 тиж лікування спостерігали незначне покращення функції ЛШ і відсутність тромбу в ЛШ [73].

Описаний випадок госпіталізації 21-річного чоловіка для оцінки відсутності пульсу на обох верхніх кінцівках. За 5 днів до того був проведений тромболітичний стрептокіназою в зв'язку з розвитком ІМ нижньої стінки ЛШ. За даними ЕхоКГ було виявлено дилатацію лівого передсердя, ЛШ, помірну мітральну регургітацію, ФВ ЛШ дорівнювала 30%. За допомогою мультидетекторної КТ виявлена оклюзія брахіоцефальної та лівої підключичної артерії, виражений двосторонній стеноз ниркових артерій та аневризматичне розширення низхідної аорти. Ці зміни були підтверджені за допомогою інвазивної аортографії. За даними КГ виявлена оклюзія проксимальних відділів правої КА з колатеральним кровотоком із передньої міжшлуночкової артерії та огинаючої артерії. Пацієнту встановлений діагноз ДКМП та ІМ, що асоційовані з НАА [42].

М. Stojanovic і співавт. описали випадок затримки встановлення діагнозу НАА у 26-річної жінки, яку госпіталізували зі скаргами на нездужання, задишку, біль у грудній клітці, субфебрильну температуру, нічну пітливість, втрату маси тіла на 10 кг. Симптоми прогресували упродовж 2 років. При об'єктивному обстеженні виявлений пансистолічний шум у прекардіальній ділянці, шум над загальними сонними артеріями, ослаблення пульсу на лівій променевій артерії. При лабораторному дослідженні: підвищення ШЗЕ (105 мм/год) і СРБ, підвищення γ-глобулінової фракції білків та імунноглобуліну G. За даними трансторакальної ЕхоКГ виявлені зміни, характерні для ДКМП: дилатація ЛШ зі зниженням систолічної функції (ФВ ЛШ дорівнювала 30%), а також відзначали помірну аортальну недостатність, дилатацію висхідної аорти та потовщення стінки аорти. Доплерівське ультразвукове

дослідження сонних артерій виявило виражені стенози біфуркації загальних сонних артерій, потовщення стінки підключичних артерій зі значним зменшенням кровотоку в лівій підключичній артерії. За допомогою КТ-ангіографії діагностували декілька стенозів і дилатацію дуги аорти, висхідної та низхідної аорти. У пацієнтки наявні 5 із 6 критеріїв НАА Американського коледжу ревматології [8], тому було розпочато імуносупресивне лікування преднізолоном, за декілька тижнів – азатиоприном, а також призначено симптоматичне лікування СН зі значним покращенням систолічної функції ЛШ (ФВ ЛШ становила 50%) [138].

Необхідно зауважити, що при НАА може розвинути вторинна кардіоміопатія внаслідок тривалої АГ, патології клапанного апарату та ІХС [136].

Перикардит рідко зустрічається при НАА [89] і спостерігається приблизно у 8% пацієнтів із НАА [88], іноді як початковий прояв захворювання [49]. У даному випадку діагностований ексудативний перикардит із проведенням перикардіоцентезу [49].

СН спостерігається у 7-25% пацієнтів із НАА і виникає внаслідок неконтрольованої АГ, аортальної недостатності, ІХС, міокардиту, ДКМП, порушення ритму серця, ураження легеневої артерії із розвитком легеневої гіпертензії [6, 88, 90, 95, 108, 136]. Однак, за даними ретроспективної оцінки 272 пацієнтів із НАА [100], СН спостерігали у 33% з них, вона була причиною смерті у 46% всіх летальних випадків [100], а за даними обсерваційних досліджень виявлено відносно значну поширеність дисфункції ЛШ у пацієнтів із НАА, що дорівнювала 15-50% випадків [80, 108]. За даними дослідження, у пацієнтів із НАА та СН за результатами ЕхоКГ ФВ ЛШ дорівнювала 34,75±6,58%, а у пацієнтів без СН – 59,85±7,59% (p=0,00001) [136]. Основною причиною розвитку СН був ІМ. 50% пацієнтів із СН померли за час спостереження (1974-2003 роки) [136].

Описаний випадок розвитку СН у 15-річної дівчини, у якої за даними ЕхоКГ виявлена дилатація ЛШ, а ФВ дорівнювала 15%. Результати МРТ показали дифузний інтерстиціальний фіброз. Пацієнтці встановлено діагноз НАА після дообстеження за даними позитронно-емісійної томографії (ПЕТ), МРТ-ангіографії, МРТ, КГ (змін КА не виявлено), на основі дилатації правої підключичної артерії та звуження просвіту червоного відділу аорти. Після призначення преднізолону, стандартної терапії СН і статинів (виявлена сімейна гіперхолестеринемія на основі генетичного аналізу) стан пацієнтки покращився, за 12 міс потому ФВ ЛШ дорівнювала 45% [108].

Описаний випадок НАА у 27-річної жінки, у якої в якості початкових симптомів були прояви СН NYHA III (класифікація Нью-Йоркської асоціації кардіологів). При обстеженні пацієнтки виявлені ознаки СН, різний пульс на променевих артеріях, з різницею систолічного АТ на верхніх кінцівках більш ніж на 10 мм рт. ст., шум над сонними артеріями. Результати 2D-ЕхоКГ показали виражений



Рис. 2. 3D-аортографія [72]

дифузний гіпокінез, ФВ ЛШ 15-20%, дилатація правого передсердя та шлуночка, нижньої порожнистої вени, тяжка легенева гіпертензія (сistolічний тиск у легеневій артерії – 90 мм рт. ст.), недостатність трикуспідального клапана. За даними аортографії – дифузне потовщення та стеноз лівої загальної сонної артерії та підключичної артерії, дифузне потовщення інтими та медії низхідної аорти з помірним звуженням її просвіту, виражене фокальне звуження низхідної аорти (70%) із дифузним потовщенням інтими та медії (рис. 2). Встановлений діагноз НАА на підставі критеріїв Американського коледжу ревматології (1990) [8]: вік менше 40 років, ослаблення пульсу на лівій променевій артерії, різниця систолічного АТ понад 10 мм рт. ст. на верхніх кінцівках, шум над сонними артеріями, зміни на аортографії. Причинами розвитку симптомів СН були ДКМП і тяжка легенева гіпертензія [72].

М.А. Khan і співавт. доповіли про випадок НАА та туберкульозу в 9-річної дівчинки, у якої розвинулася гостра СН за 1 міс після початку протитуберкульозної терапії, що була призначена в зв'язку з туберкульозним лімфаденом. За даними ЕхоКГ виявлена дилатація лівого передсердя та ЛШ зі зменшенням ФВ ЛШ до 35%. За допомогою КТ виявлений виражений дискретний стеноз грудного відділу аорти зі зменшенням просвіту до 3 мм. Проведено лікування метилпреднізолоном упродовж 4 тиж, однак симптоми СН і стеноз аорти не зменшилися. За даними аортографії – виражений стеноз аорти. Пацієнтці проведена імплантація стента, градієнт тиску після чого знизився з 95 до 13 мм рт. ст. За 50 днів після імплантації стента в аорту ФВ ЛШ повернулася до норми, а за даними рентгенограми органів грудної клітки виявлено нормалізацію розмірів серця [157].

Описаний випадок НАА у 8-річної японської дівчини, у якої початкові прояви захворювання були у вигляді гострої СН та дихального дистресу. АТ на правій руці дорівнював 128/64 мм рт. ст., а на лівій – 94/56 мм рт. ст. на в/в інфузії допаміну та добутаміну. Дані лабораторних досліджень: СРБ – 0,64 мг/дл, D-димер – 4,8 мкг/мл, BNP – 3190 пг/мл. За даними трансторакальної ЕхоКГ – гіпертрофія ЛШ, ФВ ЛШ дорівнювала 24% [99].

НАА асоційований із підвищеним ризиком внутрішньосудинного та внутрішньосерцевого тромбозу [73]. Так, за даними досліджень виявлений тромбоз шлуночків і легеневої артерії у пацієнтів із НАА [6, 73, 97]. Запалення стінки судин [2, 6, 73], прискорений розвиток атеросклерозу та зміна ламінарного кровотоку в результаті зміни анатомії судинної стінки – все це може сприяти виникненню артеріального тромбозу й ішемії органів при НАА [2]. При запаленні посилюються прокоагулянтні чинники та пригнічуються антикоагулянтні та фібринолітична активність, що може приводити до тромбоутворення [2]. Так, у пацієнтів із НАА були підвищеними рівні 4 фактора тромбоцитів, β-тромбоглобуліну, комплексу тромбін-антитромбін III, фібринопептиду А, D-димеру [2], рівня селектину Р тромбоцитів [70], тромбоксану В₂ плазми [105], що може приводити до гіперкоагуляції та тромбозу уражених судин із розвитком стенозу/оклюзії артерій та ішемії органів [2]. Окрім того, хронічне запалення може бути причиною пошкодження ендотелію, що призводить до втрати фізіологічних антикоагулянтних, антиагрегантних і вазодилаторних властивостей ендотелію та до тромбозу [2].

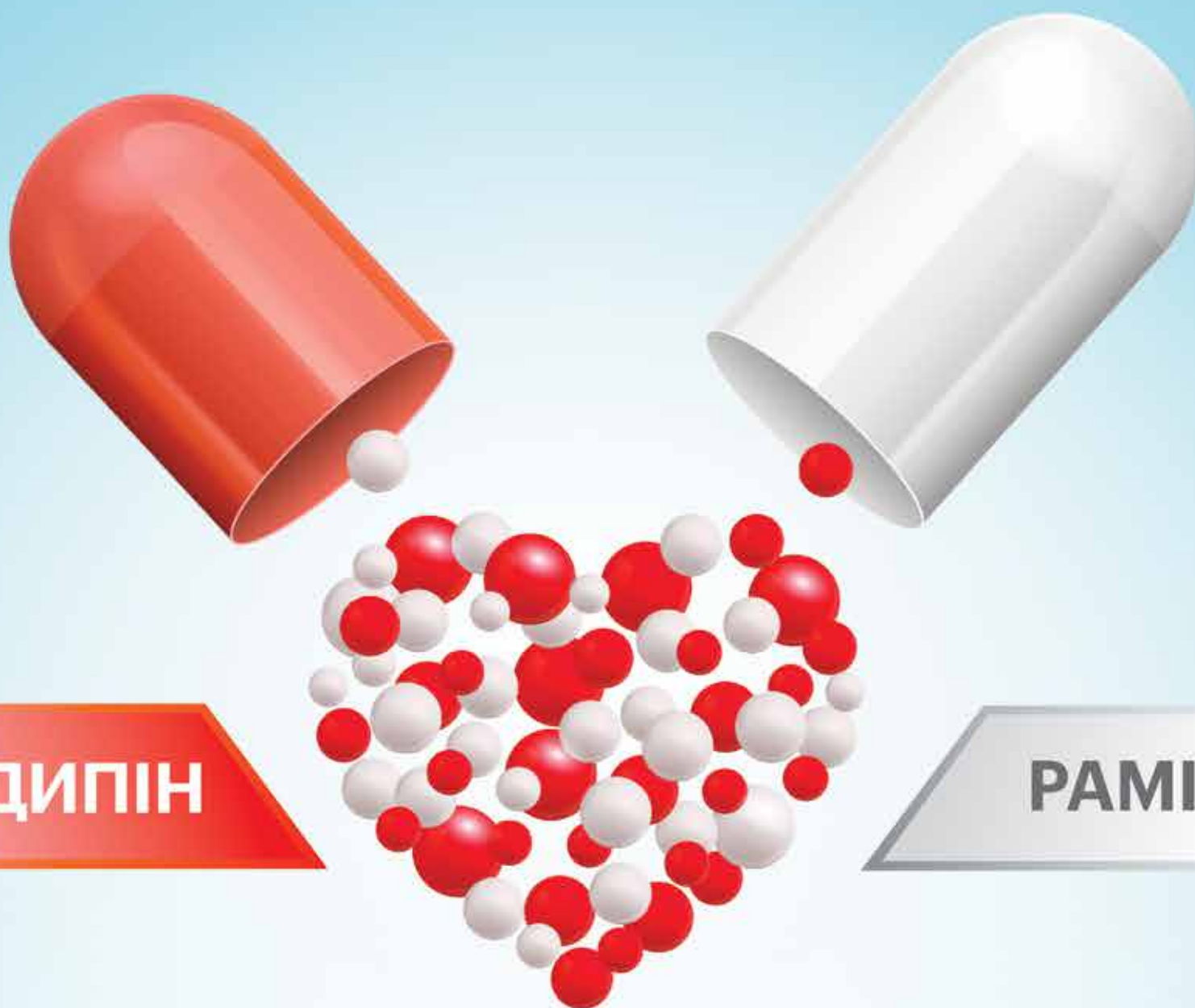
У літературі є повідомлення про раптову смерть у пацієнтів із НАА. У 15-річної дівчини за рік після встановлення діагнозу НАА (V типу, P+), яка була госпіталізована для оцінки помірної дисфункції ЛШ, за 5 міс розвинулися неконтрольована реноваскулярна АГ, симптоми СН, погіршилася систолічна функція ЛШ, виявлені тромби у ЛШ. Виконано стентування лівої ниркової артерії, проводилася комбінована антигіпертензивна терапія. Проте прогресування захворювання відбувалося швидко, незважаючи на терапію ГК і метотрексатом [97].

Також було встановлено, що пацієнти з НАА мають вищу поширеність метаболічного синдрому та пов'язані з ним такі стани/захворювання, котрі включають дисліпідемію, цукровий діабет, гіперінсулініємію порівняно з групою контролю здорових осіб [37].

Список літератури знаходиться в редакції.

Продовження читайте в наступному номері.

Сумілар - ефективний контроль АТ¹



АМЛОДИПІН

РАМІПРИЛ

Ефективна комбінація амлодипіна і раміприла в 1 капсулі*



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 Сумілар.

1. ATAR: Miranda ND et al.. The assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril (ATAR) study. Clin. Ther. 2008; 30(9): 1618-28.

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 С09В В07. **Показання.** Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких належним чином контролюється окремими препаратами, що призначаються одночасно у тій же дозі, що і 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.

SANDOZ A Novartis Division

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. 3-04-СУМ-РЕЦ-0218.

Амлодипин + рамиприл: общая история двух лидеров

В текущем году вышли в свет обновленные европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ), в которые были внесены определенные изменения, касающиеся классификации АГ и целевых уровней артериального давления (АД). Можно с уверенностью утверждать, что обновленная версия европейских рекомендаций – очередное подтверждение того, что во главу угла сегодня ставится индивидуальный подход к лечению больных АГ. Все пять классов антигипертензивных препаратов первой линии терапии АГ рассматриваются как средства, эффективные в снижении риска серьезных сердечно-сосудистых (СС) событий, общей и СС смерти. Однако европейские эксперты не отрицают наличия определенных преимуществ у представителей разных классов в уменьшении риска развития отдельных осложнений. Так, в разделе по медикаментозной терапии АГ указывается на преимущества β-блокаторов в снижении частоты развития инсульта и преимущества антагонистов кальция (АК) в снижении частоты развития сердечной недостаточности. Авторы руководства акцентируют также внимание на очевидной разнице между различными классами антигипертензивных средств в отношении степени приверженности к их приему и частоты самостоятельной отмены пациентами (G. Corrao, A. Zambon et al., 2008; C. Thomopoulos, G. Parati et al., 2016).

Обновленные европейские рекомендации станут темой ближайших публикаций на тему лечения АГ, в рамках которых у нас будет возможность обсудить множество нюансов ведения пациентов разных категорий. Сегодняшняя публикация посвящена особенностям лечения пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) с точки зрения новых рекомендаций и накопленных доказательных данных. С этой целью рассмотрим несколько важных вопросов, которые встают перед врачом при назначении антигипертензивной терапии таким больным.

Когда начинать антигипертензивную терапию при наличии ИБС?

В обновленном руководстве рекомендуется рассмотреть назначение антигипертензивной терапии уже при высоком нормальном АД (130-139/85-89 мм рт. ст.) при наличии очень высокого СС-риска (СС-заболевание, особенно ИБС). Начиная с АГ 1 степени (140-159/90-99 мм рт. ст.) медикаментозная терапия АГ однозначно показана всем пациентам.

Какие целевые уровни АД определены для пациентов с АГ и ИБС?

Для пациентов с АГ и ИБС в возрасте 18-64 года целевыми являются значения систолического АД (САД) ≤130 мм рт. ст., но не ниже 120 мм рт. ст. Для пациентов старше 65 лет целью является уровень САД 130-139 мм рт. ст. Целевой уровень диастолического АД для всех возрастных категорий составляет 70-79 мм рт. ст.

Как начинать антигипертензивное лечение у пациентов с АГ и ИБС?

Европейские эксперты подчеркивают, что у большинства пациентов с АГ следует начинать терапию с двойной комбинации антигипертензивных средств разных классов, учитывая наличие у них индивидуальных свойств и разницу в механизмах действия, — это обеспечивает целевое воздействие сразу на несколько звеньев патогенеза АГ. Например, применение комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и АК означает не только подавление синтеза ангиотензина II, но и выраженную вазодилатацию, а следовательно, более выраженное снижение АД и большую вероятность достижения его целевого уровня. В обновленном руководстве четко прописано, что назначение двух антигипертензивных средств в низких дозах является более эффективным и безопасным подходом по сравнению с терапией одним препаратом в максимальной дозе. В конечном итоге инициальная терапия двойной комбинацией препаратов является более предпочтительной и хорошо переносится (без или с незначительным риском эпизодов гипотензии) даже пациентами с АГ 1 степени, у которых побочные явления, приводящие к отмене терапии, возникают нечасто.

Как обеспечить приверженность к длительному приему антигипертензивной терапии у пациентов с ИБС, которые вынуждены принимать как минимум четыре базисных препарата для уменьшения симптомов стенокардии и улучшения прогноза?

В европейских рекомендациях 2018 года вопрос обеспечения приверженности пациентов к приему препаратов рассматривается как отдельный, крайне важный аспект антигипертензивного лечения. При этом подчеркивается роль фиксированных антигипертензивных комбинаций (класс рекомендации I, уровень доказательств A), которые позволяют уменьшить количество принимаемых таблеток и снизить риск самостоятельной отмены препаратов. Как показывают исследования, степень приверженности к долгосрочной терапии коррелирует с количеством принимаемых таблеток: при приеме одной таблетки доля пациентов, отменяющих терапию, составляет <10%; пациенты, принимающие две таблетки, прекращают лечение в 20% случаев; прием трех таблеток отменяют самостоятельно около 40% пациентов; одновременное назначение пяти и более таблеток всегда связано с высоким риском отмены части препаратов или лечения полностью. Еще один способ сократить количество препаратов у пациентов с ИБС — назначение в качестве антигипертензивного лечения фиксированной комбинации, включающей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и недигидропиридиновый АК. У большинства из них ИАПФ входят в схему прогноз-модифицирующей терапии, а недигидропиридиновые АК могут быть использованы в качестве антиангинальных препаратов при синусовой брадикардии, синдроме слабости синусового узла, нарушении атриовентрикулярной проводимости и других нарушениях ритма.

Какие препараты выбрать для двойной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и ИБС?

В обновленных европейских рекомендациях указывается, что предпочтение следует отдавать комбинациям блокаторов РАС с АК или тиазидными/тиазидоподобными диуретиками. Совершенно очевидно, что блокаторы РАС (ИАПФ или в случае непереносимости блокаторы рецепторов ангиотензина II) и АК являются препаратами выбора у пациентов с АГ и ИБС с точки зрения их позиций в современных рекомендациях по лечению АГ и ИБС. При этом убедительные доказательства влияния на прогноз пациентов с АГ и ИБС получены только для двух препаратов из группы ИАПФ — рамиприла и периндоприла.

Наиболее широко используемым недигидропиридиновым АК является амлодипин — препарат с длительным антигипертензивным действием (период полувыведения — 35-50 ч) и выраженным вазодилатирующим эффектом. Важным преимуществом амлодипина является также наличие доказанного антиатеросклеротического эффекта.

Доказательная база эффективности и безопасности амлодипина и рамиприла в лечении пациентов с АГ и ИБС

В области АГ знаковыми исследованиями для амлодипина и рамиприла стали HOPE (пациенты с АГ высокого СС-риска) и ALLHAT. В этих крупных исследованиях была продемонстрирована способность обоих препаратов снижать риск смерти и крупных СС-событий.

Рамиприл значительно снизил риск смерти, инфаркта миокарда и инсульта у широкого круга больных высокого риска в исследовании HOPE, результаты которого в свое время изменили клиническую практику и место ИАПФ в лечении пациентов с ИБС, сахарным диабетом (СД), заболеванием почек и другими заболеваниями, существенно повышающими СС-риск.

В исследовании HOPE эффекты рамиприла были изучены у разных категорий пациентов высокого риска — с ИБС, протеинурией, СД, и в каждой подгруппе продемонстрированы не только эффективность рамиприла в контроле АД, но и снижение СС-риска. У пациентов с СД, который рассматривается как эквивалент ИБС в отношении увеличения СС-риска, рамиприл обеспечил снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 25%. Именно данные исследования HOPE стали основанием для того, чтобы рекомендовать ИАПФ (рамиприл) для снижения СС-риска у пациентов с вышеперечисленными сопутствующими заболеваниями и состояниями. Среди ИАПФ рамиприл обладает самым широким спектром показаний и применяется также у пациентов с заболеванием периферических артерий, диабетической и недиабетической нефропатией, с инфарктом миокарда и инсультом в анамнезе, с сердечной недостаточностью. Данные, полученные в клинических исследованиях с рамиприлом, позволили сделать вывод о том, что его влияние на прогноз у пациентов высокого риска обусловлено не только снижением АД, но и выраженными долгосрочными (органопротекторными) эффектами. Способность предотвращать или замедлять поражение органов-мишеней, а также антиишемическое действие рамиприла связаны с его уникальными фармакологическими характеристиками. Рамиприл — липофильный препарат, обеспечивающий высокую степень связывания с тканевым АПФ, превышающую таковую у периндоприла (L.J. Dell'Italia et al., 2002; W. Raash et al., 1999). Это важный момент, поскольку именно тканевое звено РАС «ответственно» за органное поражение.

Способность рамиприла влиять на исходы ИБС была подтверждена в исследовании APRES с участием пациентов, перенесших реваскуляризацию коронарных артерий. В исследовании SECURE (проведено в рамках проекта HOPE) продемонстрированы возможности рамиприла в уменьшении толщины комплекса интима-медиа крупных артерий (на 37%), что дает основания говорить о наличии самостоятельного антиатерогенного действия у этого препарата.

Данный эффект рамиприла объясняют как высокой степенью связи с тканевым АПФ, так и эндотелий-зависимыми реакциями. В свою очередь, положительное влияние рамиприла на функцию эндотелия связано с восстановлением метаболизма брадикинина (замедление его распада), который стимулирует синтез NO.

Амлодипин, по данным исследования ALLHAT, эффективно снижал риск общей смертности, частоту возникновения ИБС и ее осложнений. В исследовании PREVENT установлено наличие антиатеросклеротического эффекта амлодипина (уменьшение толщины интима-медии сонных артерий).

«Общая история»

Амлодипин и рамиприл — препараты, которые по праву считаются одними из лучших в своих классах, — имеют и «общую историю» — результаты исследований с одновременным их применением. Высокая антигипертензивная эффективность такой комбинации и ее преимущества в контроле АД на протяжении суток перед монотерапией амлодипином была продемонстрирована в исследовании ATAR с участием пациентов с мягкой и умеренной АГ. При этом нежелательные явления (отеки нижних конечностей) регистрировались достоверно реже при назначении комбинации амлодипин + рамиприл, чем при лечении амлодипином (7,6% случаев в группе комбинированной терапии против 18,7% случаев в группе монотерапии) (рис.).

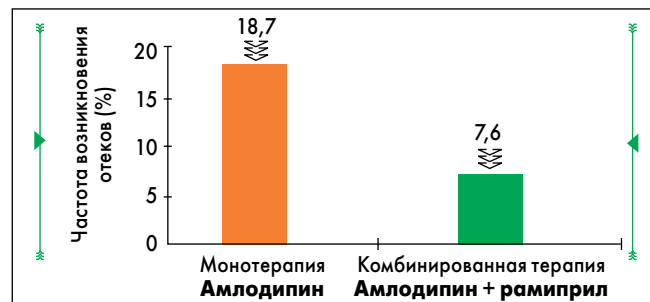


Рис. Исследование ATAR: отеки нижних конечностей реже возникают на фоне применения комбинации амлодипин + рамиприл

В работе С.И. Мартюшова и соавт. (2008) у пациентов с АГ 2 или 3 степени (большинство из них имели высокий СС-риск) целевые значения АД при применении комбинации амлодипин + рамиприл были достигнуты в 82% случаев, а 97% пациентов отметили улучшение самочувствия на фоне терапии.

В открытом проспективном многоцентровом исследовании RAMONA применяли фиксированную комбинацию амлодипин + рамиприл с участием более 9 тыс. пациентов с мягкой и умеренной АГ, не достигавших целевых уровней АД на фоне ранее проводимой антигипертензивной терапии (в течение почти 10 лет). Через 4 мес лечения у пациентов наблюдалось не только значимое снижение САД, но и улучшение метаболических показателей — снижение уровней общего холестерина плазмы крови, холестерина липопротеинов низкой плотности и глюкозы крови натощак. В субисследовании RAMONA было показано, что прием фиксированной комбинации приводит также к существенному уменьшению суточного уровня мочевого кислоты (МК). Поскольку гиперурикемия сегодня рассматривается как фактор СС-риска, эти данные следует принимать во внимание при лечении пациентов с нарушением метаболизма МК. Немаловажными являются и результаты, полученные в подгруппах пациентов с другими значимыми факторами риска — хронической болезнью почек (ХБП) и СД. Было показано, что назначение фиксированной комбинации амлодипин + рамиприл приводило к достижению целевых значений АД у 52,1% больных с сопутствующей ХБП и у 69,8% пациентов с СД. Через 4 мес лечения фиксированной комбинацией амлодипин + рамиприл наблюдалось значимое увеличение расчетной скорости клубочковой фильтрации. Комбинация амлодипин + рамиприл хорошо переносилась пациентами, тяжелых побочных эффектов при приеме препарата зарегистрировано не было.

В работе Ц. Ктовой и соавт. (2013) оценивали изменение показателей жесткости сосудистой стенки у пациентов с АГ 1-3 степени на фоне применения фиксированной комбинации амлодипин + рамиприл. В исследовании у всех пациентов через 1 мес лечения, помимо значимого снижения АД, наблюдалось достоверное уменьшение скорости пульсовой волны, что свидетельствовало об улучшении эластичности сосудов.

Таким образом, в соответствии с современными взглядами на лечение АГ и ИБС, позициями европейских экспертов и с учетом накопленных доказательных данных можно сделать следующие выводы о роли комбинации амлодипин + рамиприл в лечении пациентов с сочетанием этих заболеваний:

- применение комбинации амлодипин + рамиприл для лечения пациентов с АГ и ИБС является обоснованным, обеспечивает эффективное воздействие на механизмы развития АГ и ИБС;
- данная комбинация может быть назначена в качестве стартовой антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и ИБС для эффективного контроля АД, снижения риска СС-осложнений и смерти;
- комбинация амлодипин + рамиприл с различными дозами компонентов обладает выраженной антигипертензивной эффективностью, органопротекторными свойствами, хорошо переносится и оказывает положительное влияние на метаболические показатели;
- важными аспектами органопротективного действия комбинации амлодипин + рамиприл являются предупреждение и замедление ремоделирования сосудов, уменьшение их жесткости, торможение прогрессирования атеросклеротического процесса и, как следствие, снижение риска СС-осложнений и смерти;
- назначение фиксированной комбинации амлодипин + рамиприл соответствует требованиям времени и способствует повышению приверженности пациентов с АГ и ИБС к длительной терапии.

Подготовила Наталья Очеретяная



Довіра препаратам KRKA – це довіра європейським інноваціям та високій якості

αβ **КОРІОЛ®**

таблетки по 3,125 мг, 6,25 мг, 12,5 мг, 25 мг карведилол



Дозування

Показання	Початкова доза	Підтримуюча доза	Максимальна доза
Есенціальна гіпертензія	12,5 мг 1 раз на добу (вранці) або 6,25 мг 2 рази на добу*	25 мг 1 раз на добу (вранці) або 12,5 мг 2 рази на добу*	25 мг 2 рази на добу
Стабільна стенокардія	12,5 мг 2 рази на добу	25 мг 2 рази на добу	50 мг 2 рази на добу Хворі, старші за 70 років: 25 мг 2 рази на добу

ХСН	Початкова доза, кратність прийому на добу, мг	Орієнтовні добові дози на етапах титрування, кратність прийому на добу, мг	Цільова доза, кратність прийому на добу, мг	Загальний період титрування
	3,125 × 2	12,5–25–37,5–50 × 2*	25–50 × 2	Від кількох тижнів до кількох місяців

*Пацієнтові необхідно приймати найвищу дозу, яку він добре переносить.

Для пацієнтів з вагою більше 85 кг дозу можна обережно збільшити до 50 мг 2 рази на день. Коріол можуть приймати пацієнти з ХСН, які не переносять ІАПФ. Якщо з'являються симптоми артеріальної гіпотензії, посилюється серцева недостатність, спочатку слід розглянути можливість зменшення дози діуретика або ІАПФ, а якщо цього недостатньо, необхідно зменшити дозу Коріолу або тимчасово припинити лікування.

Склад: карведилол 3,125 мг; 6,25 мг; 12,5 мг; 25 мг. **Фармакотерапевтична група.** Блокатори α- та β-адренорецепторів. Код АТС C07A G02. **Побічні явища.** Часто — бронхіт, пневмонія, інфекції верхнього відділу дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів; головний біль, запаморочення, втома; постуральна гіпотензія, брадикардія, артеріальна гіпертензія, втрата свідомості, особливо на початку лікування, стенокардія, підвищене серцевбиття; задишка, набряк легень, астма; нудота, діарея, абдомінальний біль. Рідко — депресія, порушення сну, парестезія, вертиго; периферичні порушення кровообігу (холодні кінцівки), переміжна кульгавість або хвороба Рейно, периферичний набряк, атріовентрикулярна блокада, прогресування серцевої недостатності; закладеність носа; сухість у роті, запор, блювання, періодонтит, мелена; сухість очей, порушення зору, подразнення очей. **Метаболічні порушення:** збільшення маси тіла; біль у кінцівках, артралгія, судоми; порушення сечовипускання, імпотенція. Нечасто — висип, зуд, кропив'янка, червоний плесканий лишай, підвищене потовиділення, псоріаз чи погіршення псоріазу, алопеція. Дуже рідко — підвищена чутливість (алергічна реакція); порушення функції нирок у хворих із дифузним порушенням периферичних артерій, ниркова недостатність, гематурія, альбумінурія, нетримання сечі у жінок. **Лабораторні показники:** рідко — підвищений рівень трансаміназу у сироватці крові, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, зменшення рівня протромбіну, порушений контроль глюкози в крові (гіперглікемія, гіпоглікемія) у пацієнтів з уже існуючим цукровим діабетом, гіперхолестеринемія, глюкозурія, гіперкаліємія, гіпертригліцеридемія, гіпонатріємія, підвищення рівнів лужної фосфатази, креатиніну, сечовини, гіперурикемія. **Інші побічні ефекти:** рідко — грипоподібні симптоми, підвищення температури, дуже рідко — анафілактичні реакції, можливі прояви латентного діабету, симптоми існуючого діабету можуть посилитися під час терапії. За винятком запаморочення, порушень зору і брадикардії, жоден із описаних вище побічних ефектів не є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Карведилол — це неселективний β-блокатор із судинорозширювальним ефектом. Він також має антиоксидантні та антипроліферативні властивості. Завдяки кардіоселективній блокаді β-адренорецепторів препарат зменшує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та серцевий викид. Карведилол знижує тиск у легневих артеріях та у правому передсерді. Шляхом блокади α1-адренорецепторів він спричиняє периферичну вазодилатацію та знижує системний судинний опір. Завдяки цим ефектам карведилол розслаблює серцевий м'яз та запобігає розвитку нападів стенокардії. У пацієнтів із серцевою недостатністю це призводить до підвищення фракції викиду з лівого шлуночка та зменшення симптомів хвороби. **Категорія відпуску.** За рецептом.

02/2013, 2013-0018718, Unigift, Ukraine.

Інформація для використання в професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками. Розповсюджується на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату. Р.С.: № UA/4128/01/01 від 13.09.2012; № UA/4128/01/02 від 12.04.2011; № UA/4128/01/03 від 12.04.2011; № UA/4128/01/04 від 13.09.2012.

За детальнішою інформацією звертайтеся:
ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна,
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42,
тел.: +380 44 354-26-68, факс: +380 44 354-26-67,
веб-сайт: www.krka.ua, ел. пошта: info.ua@krka.biz



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

Карведилол в лечении коронарной и некоронарной хронической сердечной недостаточности: доказательная база и клинический опыт

По материалам научно-практической конференции «Сердечная недостаточность и коморбидные состояния: мультидисциплинарная проблема и пути ее решения» (19 апреля, г. Киев)

Главная цель лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) – улучшение прогноза, и для ее достижения в настоящее время в схеме стандартной терапии данного синдрома используют блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов, комбинацию ингибиторов неприлизина и блокаторов рецепторов ангиотензина II.



Роли БАБ в лечении коронарной и некоронарной ХСН и улучшении прогноза пациентов был посвящен доклад ведущего научного сотрудника отдела коронарогенных заболеваний миокарда ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктора медицинских наук Дмитрия Васильевича Рябенко.

С учетом высокого уровня смертности в популяции пациентов с ХСН наиболее важным эффектом прогноз-модифицирующих лекарственных средств (ЛС), применяемых в лечении данного синдрома, является снижение риска смерти. Именно результаты рандомизированных клинических исследований, продемонстрировавшие возможность БАБ в снижении данного показателя, стали основанием для включения этих препаратов в рекомендации по лечению ХСН. Так, по данным известных крупных исследований SOLVD, CHARM, COPERNICUS, MERIT-HF, CIBIS II, EMPHASIS-HF, PARADIGM-HF, снижение риска смерти на фоне применения БАБ достигает 35%. Сегодня терапию ХСН невозможно представить без БАБ, а ведь сомнения в целесообразности их применения при ХСН окончательно исчезли только в конце XX века, когда были получены неопровержимые доказательства положительного влияния на симптомы, качество жизни и, самое главное, прогноз пациентов.

Докладчик сделал небольшой экскурс в историю внедрения БАБ в клиническую практику, отметив, что она неразрывно связана с развитием концепции рецепторной теории, в рамках которой сегодня рассматривается природа фармакологического эффекта подавляющего большинства ЛС. Данная концепция предполагает более или менее избирательное взаимодействие лекарственного вещества со специфическими рецепторами на клеточной поверхности, которые селективно связывают физиологически активные вещества и ЛС и опосредуют воздействие последних на клетку. Основы рецепторной концепции были заложены Дж. Ленгли и П. Эрлихом в начале XX века, но формировалась она на протяжении нескольких десятилетий на основе данных фундаментальных исследований патогенетических основ формирования различных заболеваний.

В 1948 году R.P. Ahlquist выдвинул теорию существования α - и β -адренорецепторов в организме человека, а в 1960-х годах J. Black реализовал способ борьбы с ишемией миокарда с помощью первых БАБ. С 1964 года, после появления БАБ пропранолола, препараты этой группы начали широко использоваться в клинике. В 1967 году были открыты подтипы β_1 - и β_2 -адренорецепторов (A. Lands et al.) и в результате разработана концепция селективной β_1 -адреноблокады. Однако более 25 лет БАБ считались абсолютно противопоказанными для применения при острой и хронической СН. Опасения еще большего ухудшения сократительной функции миокарда при применении БАБ при СН основывались на общепринятых представлениях об их отрицательном инотропном действии и о важной роли активации симпатической нервной системы в поддержании сердечного выброса у пациентов с СН. Использование БАБ в лечении застойной СН было предложено в конце 1980-х годов шведским ученым K. Swerberg, и на тот момент это предложение вызвало недоумение. Однако уже были установлены неблагоприятные эффекты избыточной активации симпатoadренальной системы у больных ХСН и было доказано, что ее гиперактивация способствует достоверному увеличению риска внезапной смерти и смерти от прогрессирования декомпенсации. Вскоре были получены первые результаты клинических исследований, свидетельствующих о безопасности применения БАБ при ХСН, а впоследствии накоплена солидная база доказательных данных их эффективности. Данные 28 рандомизированных исследований с участием более 23 тыс. пациентов стали более чем весомым аргументом для того, чтобы рекомендовать БАБ для использования в лечении ХСН.

В настоящее время БАБ рекомендуются всем пациентам с систолической СН с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <40%, II-III функционального класса для снижения риска преждевременной смерти и риска госпитализаций, связанных с СН (класс рекомендации I, уровень доказательств A в рекомендациях Европейского общества кардиологов – ЕОК, 2016).

К основным правилам применения БАБ при ХСН относятся:

- декомпенсированным больным при госпитализации БАБ назначаются только после стабилизации клинического состояния и достижения эуволемии (идеально – перед выпиской);
- у больных с ХСН в состоянии эуволемии, угрозой дестабилизации состояния и высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС) БАБ целесообразно назначать в качестве первого из нейругоморальных антагонистов;
- у амбулаторных пациентов терапия БАБ начинается как можно раньше с минимальных доз с постепенным увеличением до достижения целевой или максимальной клинически переносимой дозы с учетом желательной ЧСС;
- каждое последующее удвоение дозы БАБ возможно только через 2 нед в случае адекватной переносимости пациентом предыдущей (алгоритм титрации дозы БАБ на примере карведилола представлен на рисунке);

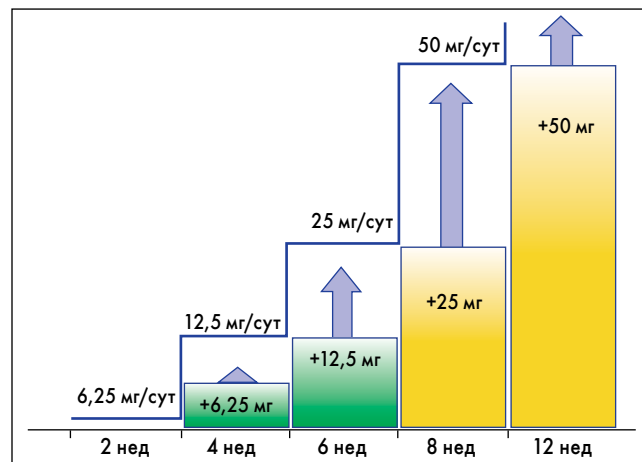


Рис. Алгоритм титрации дозы карведилола

– целевая ЧСС у пациентов с ХСН при синусовом ритме составляет 55-70 уд/мин; при наличии фибрилляции предсердий (ФП) ЧСС должна находиться в диапазоне 70-90 уд/мин.

В ходе доклада лектор уделит внимание роли БАБ в лечении пациентов с ХСН и ФП, отметив, что сочетание этих синдромов значительно ухудшает прогноз пациентов. Блокада β -рецепторов защищает миокард от проаритмогенных катехоламинергических стимулов, и во всех исследованиях БАБ при ХСН отмечено снижение частоты возникновения нарушений ритма сердца, в том числе ФП. Наиболее выраженный эффект в этом отношении проявлялся при применении карведилола: в исследовании CAPRICORN у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ снижение частоты желудочковых аритмий составляло 76%. Особенное значение имеют данные, свидетельствующие о возможности снижения риска смерти от всех причин у таких больных на фоне приема БАБ. Так, в исследовании AF-SHF продемонстрировано снижение смертности от всех причин на 28% у пациентов с ХСН и ФП на фоне применения БАБ (J. Cadrin-Tourigny, A. Shohoudi et al., 2017).

Д.В. Рябенко обозначил несколько важных вопросов, которые встают перед врачом при назначении терапии БАБ пациентам с ХСН. Одним из таких вопросов является риск развития побочных эффектов (гипотензии, брадикардии, возникновения отеков). В большинстве случаев эти опасения не оправданы: например, частота возникновения гипотензии на фоне приема карведилола составляет всего 0,5%, брадикардии – 0,9%, отеков – 0,3%, головокружения – 0,4% (исследование COPERNICUS). Между тем опасения врачей препятствуют достижению целевой дозы БАБ, и в такой ситуации трудно рассчитывать на те жизненно важные эффекты БАБ, которые были продемонстрированы в клинических рандомизированных исследованиях.

Таблица. Целевые дозы БАБ при ХСН		
Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Бисопролол	1,25 мг/сут	10 мг/сут
Карведилол	3,125 мг \times 2 р/сут	25-50 мг \times 2 р/сут
Метопролол CR/XL	12,5-25 мг/сут	200 мг/сут
Небиволол	1,25 мг/сут	10 мг/сут

Еще один немаловажный вопрос – выбор препарата из группы БАБ для лечения пациента с ХСН. В руководство ЕОК по диагностике и лечению ХСН включены бисопролол, карведилол, метопролол ретард и небиволол. Рекомендуемые дозы этих препаратов представлены в таблице.

Докладчик рассмотрел широко применяемый в лечении пациентов с ХСН БАБ карведилол с точки зрения его свойств, доказательной базы и возможностей влияния на прогноз.

Карведилол – неселективный БАБ, который в отличие от других представителей группы имеет уникальные особенности строения молекулы и дополнительные механизмы действия, обуславливающие его преимущества в определенных клинических ситуациях. Карведилол помимо β_1 - и β_2 -рецепторов блокирует α -адренорецепторы, которые локализованы в миокарде и периферических сосудах, что обуславливает не только гемодинамическую разгрузку сердца, но и выраженный периферический вазодилатирующий эффект, улучшение почечного кровотока, перфузии скелетных мышц. Вследствие этих эффектов на фоне приема карведилола, в отличие от кардиоселективных БАБ, повышается толерантность к физическим нагрузкам.

В исследовании CRISTMAS показана способность карведилола уменьшать выраженность коронарогенной дисфункции ЛЖ за счет влияния на гибернированные (спящие) участки миокарда и включение их в функционирование миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и ФВ <40%. В этом же исследовании подтвержден антиаритмический эффект карведилола.

Карведилол среди представителей группы БАБ имеет наивысший результат в отношении снижения уровня смертности у пациентов с ХСН в сравнении с плацебо: по данным американской программы исследований этого препарата, за год терапии смертности снизилась на 65% (M. Packer et al., 1996), и этот результат на сегодня не удалось превзойти ни в одном исследовании с другими БАБ.

Прямое сравнение карведилола с метопрололом (исследование COMET) продемонстрировало преимущества первого в отношении влияния на уровень общей (на 17%) и сердечно-сосудистой смертности (на 20%).

Согласно результатам сравнительного метаанализа плацебо-контролируемых исследований с участием 1936 пациентов с ХСН терапия карведилолом приводит к более выраженному (в 2 раза) увеличению ФВ по сравнению с метопрололом ретард (M. Packer et al., 2001).

Датский реестр ХСН с включением данных историй болезни почти 60 тыс. пациентов (1995-2011 годы) демонстрирует более низкий уровень смертности на фоне приема карведилола (на 27%) по сравнению с другими БАБ (R. Bolling et al., 2014). В соответствии с результатами метаанализа J. DiNicolantonio (2013) карведилол по сравнению с β_1 -селективными БАБ снижает смертность у пациентов с ХСН на 15%, а у пациентов с острым инфарктом миокарда – на 45%.

Крайне важно, что благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость карведилола позволяют достигать оптимальных доз и обеспечения длительной клинической стабилизации больных. В исследовании USCP частота прекращения терапии карведилолом в связи с гипотензией составила всего 0,3%. По данным американского регистра SIM-FM, карведилол можно назначать в достаточно высоких дозах 93% пациентов с ХСН и хроническим обструктивным заболеваниями легких I-III стадии нарушения дыхательной функции. В целом данные исследований и клинический опыт свидетельствуют, что в 75% случаев у пациентов с ХСН (даже при наличии гипотензии) можно достигать высоких терапевтических доз карведилола.

Это важный момент, учитывая преимущества, связанные с приемом высоких доз карведилола у пациентов с СН некоронарного генеза. Лектор привел несколько клинических случаев из собственной практики, демонстрирующих эффекты карведилола у пациентов с тяжелым течением острого и хронического диффузного миокардита. Прием карведилола в высоких дозах у таких больных приводил к улучшению сократительной функции сердца, нормализации ФВ ЛЖ и конечно-диастолического объема. Как показывает клинический опыт, 30% пациентов с диффузным миокардитом и кардиомиопатией выздоравливают на фоне длительной высокодозовой терапии карведилолом.

Таким образом, карведилол в условиях рутинной практики демонстрирует уникальные возможности в отношении улучшения прогноза при ХСН различного генеза.

Подготовила Наталья Очеретяная

Перший* неселективний НПЗП з гастропротекцією для тривалої терапії остеоартриту і ревматоїдного артриту

НАЙЗИЛАТ

АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ 600 МГ



*Суглоби без болю,
шлунок у спокої*



Витяг з інструкції до медичного застосування препарату Найзилат:

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить амтолметину гуацилу 600 мг;
Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні лікарські засоби. Код АТС М01А.

Клінічні характеристики.
Показання. Болювий та запальний синдром при захворюваннях опорно-рухового апарату: при остеоартриті, ревматоїдному артриті; при посттравматичному болю.

Протипоказання. Підвищена чутливість до амтолметину, толметину; повне або неповне поєднання бронхіальної астми, рецидивуючого поліпозу носа або навколососових пазух і непереносимості ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних препаратів та ін.

Побічні реакції. З боку травної системи: завдяки гастропротекторним властивостям амтолметину гуацилу застосування препарату забезпечує мінімальний ризик проявів побічних реакцій у шлунково-кишковому тракті; рідко поширені - нудота, блювання, діарея, диспепсія, імунної системи; психічні розлади; нервової системи; органів зору; органів слуху та вестибулярні порушення; з боку серця; судинні розлади; з боку дихальної системи, гепатобіліарної системи; з боку шкіри та її похідних; з боку сечовидільної системи, та інші.

Передозування. Невідомі випадки передозування амтолметину, як і метод лікування в таких випадках. Спеціального антидоту не встановлено. У випадку передозування слід промити шлунок та провести симптоматичне лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Безпеку застосування амтолметину вагітним не вивчали, тому протипоказано застосування препарату у період вагітності. Невідомо, чи екскретуються метаболіти амтолметину гуацилу у грудне молоко, тому протипоказано застосовувати препарат жінкам у період годування груддю.

Діти. Протипоказано.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

*За даними системи аптечного аудиту "Фармстандарт", що є аналітичним продуктом ВАТ "Проксима рисерч" від 11 травня 2012 – серпень 2013 р. у сегменті АТС М01А.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др.Редді'с Лабораґорізіз», Столицне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173. Інформація про лікарський засіб призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції до медичного застосування.

Вибір нестероїдних протизапальних препаратів у пацієнтів ревматологічного профілю

За матеріалами IV Науково-практичної конференції «Міждисциплінарні проблеми в ревматології» (16 травня, м. Київ)

Ревматологічні захворювання, зокрема остеоартрит (ОА), чинять надзвичайно великий негативний вплив на різні аспекти життя, що значною мірою пов'язаний із больовим синдромом (J. Groppel et al., 2015). Недаремно в сучасних рекомендаціях щодо ведення пацієнтів з ОА особливо наголошують саме на больовому синдромі та його усуненні як основному чиннику погіршення якості життя (O. Bruyere et al., 2014). При цьому невід'ємним компонентом лікування є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

Вибору НПЗП у пацієнтів ревматологічного профілю на прикладі клінічних випадків присвятила доповідь керівник центру ревматології Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Юрїївна Головач.

Лектор зазначила, що вибір тактики лікування пацієнтів з ОА залежить від того, якого саме пацієнта ми лікуємо: чи то є особа похилого віку з ОА колінних суглобів II-III стадії з коморбідним ураженням шлунка та серця; чи молодший пацієнт без коморбідності з посттравматичним ОА 0-I стадії; або ми маємо іншу ситуацію. З огляду на локалізацію ОА та його стадію, вік пацієнта й наявність супутньої патології можна сформувати понад 100 клінічних комбінацій, що потребують персоналізованого підходу щодо вибору, зокрема, НПЗП.

Сьогодні тривають дискусії стосовно різних підходів у лікуванні ОА, зокрема щодо ролі симптом-модифікувальних препаратів сповільненої дії чи топічних лікарських засобів. Проте, коли йдеться про лікування больового синдрому та вплив НПЗП на біль, розходжень у думках немає: препарати цієї групи (як неселективні, так і селективні) рекомендовані для ОА будь-якої локалізації (табл. 1).

Згідно з рекомендаціями Комісії Європейського товариства з вивчення клінічних і економічних аспектів остеопорузу й ОА (ESCEO) 2014 року та оновленими рекомендаціями ESCEO 2016 року, переривчастий або навіть постійний прийом НПЗП є обов'язковим компонентом комплексної терапії ОА (O. Bruyere et al., 2014; O. Bruyere et al., 2016).

НПЗП активно впливають на патогенетичні механізми ОА та метаболізм суглобового хряща, а їхній знеболювальний ефект при ОА є більш виразним, ніж у парацетамолу, та порівнянним із деякими опіоїдами.

На сьогодні ОА розглядають як гетерогенне захворювання з частою коморбідністю, котра разом з індивідуальними чинниками ризику створює фенотип, притаманний певному пацієнту (S. Bierma-Zeinstra et al., 2011). У зв'язку з цим вибір конкретного лікарського засобу для тривалої терапії має ґрунтуватися

не тільки на даних щодо ефективності, а й на оцінці профілю безпеки, враховуючи ризик гастроінтестинальних і кардіоваскулярних ускладнень, а також імовірний вплив НПЗП на метаболізм суглобового хряща при тривалому застосуванні.

Слід зауважити, що пацієнтів без чинників ризику в реальній клінічній практиці майже не існує. Поширеними чинниками, що підвищують ризик шлунково-кишкових ускладнень терапії НПЗП, є вік, куріння, чоловіча стать, зловживання алкоголем. Хворі віком від 60 років автоматично потрапляють до групи помірного ризику: багато хто з них приймають високі дози НПЗП, ацетилсаліцилову кислоту (АСК), глюкокортикоїди (ГК), антикоагулянти, мають виразкову хворобу в анамнезі. Натомість наявність в анамнезі виразкової хвороби в поєднанні з двома та більше додатковими чинниками ризику автоматично зараховує пацієнта до групи високого ризику розвитку гастроінтестинальних ускладнень (F.L. Lanza et al., 2009).

Додатковим незалежним чинником ризику НПЗП-гастропатій є наявність інфекції *Helicobacter pylori*. Відповідно до розділу Маастрихтського консенсусу V, присвяченого НПЗП-гастропатіям, пацієнтам з історією пептичної виразки чи кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), котрі тривало отримують НПЗП-терапію, має бути призначено інгібітори протонної помпи (ІПП), проведено тест на хелікобактерну інфекцію та за необхідності ініційовано антихелікобактерну терапію (P. Malfertheiner et al., 2017).

Під час доповіді було акцентовано на існуванні зв'язку між хронічним больовим синдромом і кардіоваскулярними подіями. Хронічний больовий синдром реалізує свої негативні ефекти через активацію симпатoadреналової системи, цитокинову агресію, активацію тромбоцитів, підвищення коагуляції. Також певну роль відіграють зменшення функціональної активності пацієнтів, підвищена потреба в знеболювальних препаратах, депресія – всі ці чинники призводять до прогресування та загострення серцево-судинної патології. Лектор зазначила, що серцево-судинні



І.Ю. Головач

ускладнення (інфаркт міокарда – ІМ, інсульт, інші тромботичні події) на тлі прийому НПЗП розвиваються навіть частіше, ніж ускладнення з боку ШКТ. Інша річ, що серцево-судинні ускладнення виникають пізніше. Натомість небажані реакції з боку ШКТ виникають набагато швидше й можуть спостерігатися навіть за 1-2 дні після прийому НПЗП.

Загалом, відповідно до рекомендацій ESCEO, обираючи той чи інший НПЗП, необхідно враховувати будь-які ризики (гастроінтестинальний, серцево-судинний, нирковий) (O. Bruyere et al., 2014; O. Bruyere et al., 2016) (табл. 2).

Клінічні випадки, котрі навела професор І.Ю. Головач, продемонстрували, як цю рекомендацію можна застосовувати в реальній практиці.

Клінічний випадок

Пацієнтка В., 65 років, пенсіонерка.

Скарги на болі в колінних суглобах упродовж останніх 5 років, посилення болю та набряк суглобів останні 2 роки.

Застосовувала народні методи лікування (розтирання, компреси), керуючись телерекламою та порадами сусідів, неодноразове введення кортикостероїду внутрішньом'язово з позитивним клінічним ефектом, але з підвищенням артеріального тиску (АТ) після введення, через що використання препарату було припинено. Після безконтрольного прийому НПЗП (іноді різних груп і форм) почав турбувати біль у шлунку, через що їх прийом також було припинено.

Анамнез: артеріальна гіпертензія (АГ) (приймає периндоприл + індапамід), гіперхолестеринемія (без корекції), ожиріння (вага – 88 кг, зріст – 163 см, індекс маси тіла (ІМТ) – 33,5 кг/м²), ерозивний гастрит, асоційований із *Helicobacter pylori* (за даними езофагогастроудоденоскопії), ОА.

Оцінка суглобового синдрому: помірно виражений больовий синдром із помірними функціональними обмеженнями (візуально-аналогова шкала (ВАШ) у спокої – 4 бали, після навантаження – 6 балів; альгофункціональний індекс Лекена – 6,5 бала; індекс WOMAC: шкала болю – 220, шкала скутості – 75, шкала функціонального індексу – 612).

За даними лабораторних досліджень, ревматоїдний фактор – негативний. Загальний аналіз крові – в нормі, привертають увагу підвищені рівні холестерину та тригліцеридів.

Обрана лікувальна тактика: проведено ерадикацію хелікобактерної інфекції, призначено антигіпертензивну терапію з ретельним контролем АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС), статинотерапію (розувастатин 20 мг увечері), рекомендовано корекцію харчування та фізичні методи реабілітації для зниження маси тіла.

Таблиця 1. Диференційні підходи до початкового лікування відповідно до уражених суглобів (адаптовано з: M.C. Hochberg et al. *Arthritis Care & Research*, 2012 Apr; vol. 64, No. 4: 468-471)

Втручання	Коліно	Стегно	Кисті
Парацетамол	√	√	
Неселективні НПЗП	√	√	√
Коксиби	√	√	√
Топічні НПЗП	√		√
Капсаїцин (топічно)			√
ГК внутрішньосуглобово	√	√	
Трамадол	√	√	√

Таблиця 2. Рекомендації ESCEO щодо вибору НПЗП при ОА (O. Bruyere et al., 2014)

Нормальний гастроінтестинальний ризик	Підвищений гастроінтестинальний ризик	Підвищений серцево-судинний ризик	Підвищений нирковий ризик
<ul style="list-style-type: none"> Неселективні НПЗП з ІПП ЦОГ-2-селективні НПЗП (розглянути необхідність призначення ІПП) 	<ul style="list-style-type: none"> ЦОГ-2-селективні НПЗП з ІПП Уникати неселективних НПЗП 	<ul style="list-style-type: none"> Переваги напроксену Уникати високих доз диклофенаку й ібупрофену (особливо при низьких дозах АСК) Обережно з іншими НПЗП Уникати ЦОГ-2-селективних НПЗП 	Уникати будь-яких НПЗП

Примітка. ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2 типу.

Продовження на стор. 44.

Вибір нестероїдних протизапальних препаратів у пацієнтів ревматологічного профілю

Продовження. Початок на стор. 43.

Зважаючи на наявність АГ і виразкового анамнезу (ерозії та інфікування *Helicobacter pylori*), з-поміж НПЗП пацієнтці рекомендований прийом амтолметин гуацилу 600 мг зранку, а також симптом-модифікувальний препарат сповільненої дії (глюкозамін сульфат 1500 мг/добу зранку впродовж тривалого періоду).

Амтолметин гуацил (Найзилат) було обрано завдяки його виразному знеболювальному, протизапальному та жарознижувальному ефектам і протективному гастроентерологічному впливу. Препарат амтолметин гуацил є першим у світі неселективним НПЗП із доведеними гастропротекторними властивостями.

Амтолметин гуацил є похідним толметину, який за хімічною структурою є похідним фенілоцтової кислоти. Він має здатність стимулювати периферичні рецептори капсаїцину, що забезпечує місцеву знеболювальну дію та призводить до стимуляції вивільнення пептиду, який кодується геном кальцитоніну, зумовлюючи підвищення синтезу оксиду азоту в слизовій оболонці ШКТ. Амтолметин гуацил стимулює вивільнення бікарбонату, котрий є основою лужного буфера шлункового соку, та пригнічує переокислення ліпідів, що також призводить до зниження секреції соляної кислоти та прискорення репаративних процесів у слизовій оболонці шлунка.

За даними метааналізу, ризик розвитку ускладнень з боку ШКТ, зокрема у вигляді перфорацій і кровотеч, був найнижчим саме в амтолметин гуацилу серед усіх включених в аналіз НПЗП. Ризик розвитку ускладнень від прийому цього препарату становить 0,2-0,3, зокрема серйозних шлунково-кишкових ускладнень – 0,3 (R. Marcolongo et al., 1999). При цьому його призначають натше: на відміну від інших НПЗП амтолметин гуацил рекомендують застосовувати зранку до прийому їжі.

Водночас препарат має прийнятний профіль кардіоваскулярної безпеки. Дослідження ефективності та кардіоваскулярної безпеки використання амтолметин гуацилу в пацієнтів із хронічним болям у нижній частині спини та контрольованою АГ (КОРОНА) продемонструвало, що кардіоваскулярні події (ІМ, інфаркт мозку, раптова серцева смерть, розвиток/прогресування серцевої недостатності) у хворих з анкілозуючим спондилітом, що приймали Найзилат, не були зафіксовані протягом дослідження (І.З. Гайдукова та співавт., 2016).

На сьогодні запропоновано можливу тактику застосування амтолметин гуацилу з урахуванням гастроінтестинальних і кардіоваскулярних ризиків (табл. 3).

Клінічний випадок

Пацієнт М., 58 років, працює.

Скарги на біль у колінних суглобах протягом останніх 10 років після активних занять спортом (катання

на лижах), із численними мікротравмами. Больовий синдром наростав поступово, з періодичними загостреннями, через що пацієнт був вимушений припинити спортивну активність. Безсистемно приймав НПЗП, часто застосовував поєднання двох препаратів, періодично використовував хондропротектори (головним чином, у вигляді біодомішок). Часто виникали реактивні синовіти (до 5-6 епізодів на рік), під час епізодів яких зловживав внутрішньосуглобовим введенням ГК (>6 уведень на рік).

Анамнез: виразка шлунка на тлі нераціонального прийому НПЗП 5 років тому, постійний диспепсичний синдром від застосування різних НПЗП, АГ і гіперхолестеринемія (без належної корекції).

Оцінка суглобового синдрому: помірно виражений больовий синдром із тенденцією до підвищення інтенсивності після навантаження з помірними функціональними обмеженнями (ВАШ у спокої – 4 бали, після навантаження – 7 балів; альгофункціональний індекс Лекена – 7,8 бала; індекс WOMAC: шкала болю – 320, шкала скутості – 68, шкала функціонального індексу – 656).

За даними лабораторних досліджень, ревматоїдний фактор – негативний. Наявний синдром гіперхолестеринемії, ознаки активного запального синдрому.

Інструментальні обстеження виявили рівень АТ – 160/90 мм рт. ст., ЧСС – 67 уд/хв, еритематозну гастропатію, поодинокі дрібні ерозії в пілоричному відділі шлунка. Тест на *Helicobacter pylori* – негативний.

Обрана лікувальна тактика: фізичні вправи для колінних суглобів під наглядом лікаря-реабілітолога, антигіпертензивна терапія (інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) із сечогінним препаратом, розувастатин 20 мг увечері).

Призначено симптом-модифікувальний препарат сповільненої дії (глюкозамін сульфат у дозі 1500 мг/добу зранку впродовж тривалого періоду).

Через підвищені кардіоваскулярний і гастроінтестинальний ризики призначено амтолметин гуацил у дозі 600 мг 2 р/добу сумісно з ІПП (із можливою їх відміною за 3-4 тиж).

Варто зазначити, що амтолметин гуацил є препаратом вибору в пацієнтів із виразковим анамнезом. Експериментальні дослідження продемонстрували в лабораторних тварин загоєння виразок і відсутність їх прогресування після індукції індометацином із подальшим застосуванням амтолметин гуацилу (E. Tubaro et al., 2000). Також у клінічних дослідженнях було встановлено, що частота рецидивів пептичних виразок у групі амтолметин гуацилу є в 3 рази нижчою, ніж у групі диклофенаку (G. Bianchi-Porro et al., 1999).

Клінічний випадок

Пацієнтка Т., 77 років, продавець.

Скарги на біль і скутість суглобів кистей, плечових і променево-зап'ясткових суглобів, у ділянці шиї,

а також набряк п'ястково-фалангових суглобів кистей і колінних суглобів протягом останніх 3 років. Ранкова скутість триває до обіду та потребує прийому НПЗП.

Самостійно приймала парацетамол, комбіновані хондропротектори циклами (1-2 міс), періодично лікувалася фізіотерапевтичними методами. Лікування давало лише тимчасове полегшення: біль, скутість, функціональні обмеження прогресували, з'явилася деформація суглобів кистей, що свідчить про типову картину ревматоїдного артриту.

Анамнез і супутні захворювання: ішемічна хвороба серця – ІХС (торік перенесла гострий ІМ, встановлення стента з лікарським покриттям), перебувала на двокомпонентній антиагрегантній терапії (АСК, клопидогрель), також приймала бісопролол, статини. Пацієнтка курить (10 цигарок на добу впродовж останніх 20 років), має АГ (приймає еналаприл + гіпотіазид), менопаузу (8 років) і незначно підвищений ІМТ – 25,4 кг/м².

Об'єктивні та лабораторні дослідження виявили підвищення рівня С-реактивного білка (18 мг/л) і швидкості осідання еритроцитів (26 мм/год). Виявлено набряк п'ястково-фалангових суглобів кистей, правого колінного суглоба, анкілоз лівого променево-зап'ясткового суглоба.

Клінічний статус: ревматоїдний артрит в активній фазі, коморбідність щодо серцево-судинної патології – ІХС, АГ і серцева недостатність. Пацієнтка належить до групи високого кардіоваскулярного й гастроінтестинального ризику: велика довжина стента зумовлює збільшення ризику ішемічних ускладнень, а постійний прийом ГК і НПЗП + жіноча стать – ризику кровотеч.

Обрана лікувальна тактика: метотрексат у стартовій дозі 7,5 мг/тиж і амтолметин гуацил сумісно з ІПП, антигіпертензивна терапія (ІАПФ, сечогінний препарат, бісопролол 5 мг/добу), подвійна антитромбоцитарна терапія, розувастатин 20 мг увечері.

У цьому випадку амтолметин гуацил також було обрано не випадково серед НПЗП. Слід зазначити, що деякі НПЗП при одночасному прийомі пригнічують антиагрегантний ефект АСК. Насамперед ідеться про ібупрофен (особливо у високих дозах). Своєю чергою, доведено, що амтолметин гуацил має антитромбоцитарну активність, яка перевершує таку АСК; він не пригнічує ефекти АСК і може бути рекомендований при запальних станах із ризиком тромбоемболічних ускладнень (E. Tubaro, L. Belogi, C.M. Mezzadri, 2001).

Професор І.Ю. Головач наголосила на таких перевагах застосування амтолметин гуацилу:

- доведений гастропротективний ефект завдяки особливостям будови молекули й індукції продукції оксиду азоту (G. Goguzzi et al., 2002);
- гастропротективні властивості щодо зміненої слизової оболонки шлунка, якщо передував прийом гастротоксичних НПЗП (E. Tubaro et al., 1995);
- антитромбоцитарна активність, яка перевершує таку АСК (E. Tubaro, L. Belogi, C.M. Mezzadri, 2001).

Якщо взяти до уваги все вищесказане, можна «намалювати» портрет пацієнта, котрому може бути призначено амтолметин гуацил:

- хронічний больовий синдром на тлі ревматологічних захворювань, які потребують тривалого прийому НПЗП;
- високий ризик ерозивно-виразкових ускладнень ШКТ: пацієнти літнього віку, чоловіки;
- виразковий анамнез та анамнез виразкових ускладнень;
- диспепсія й ерозивні зміни слизової оболонки, що виникли на тлі попереднього прийому НПЗП;
- помірний кардіоваскулярний ризик, АГ.

Отже, наведені клінічні випадки демонструють, що навіть поєднання множинних чинників ризику в пацієнта з ОА та побоювання лікаря щодо можливих серцево-судинних або шлунково-кишкових ускладнень не є причинами для відмови від призначення НПЗП. По-перше, ми завжди маємо можливість вплинути на деякі чинники ризику; по-друге, маємо НПЗП – амтолметин гуацил (Найзилат), який не тільки не збільшує серцево-судинний або гастроінтестинальний ризик, а й має протективні ефекти.

Підготувала **Олександра Демецька**

Таблиця 3. Можлива тактика застосування амтолметин гуацилу з урахуванням гастроінтестинальних і кардіоваскулярних ризиків (І.Г. Пахомова, 2016)

		Гастроінтестинальний ризик		
		Помірний	Високий	Максимальний
Кардіоваскулярний ризик	Помірний	Амтолметин гуацил	Амтолметин гуацил	Амтолметин гуацил + ІПП
	Високий	Амтолметин гуацил + моніторинг АТ	Амтолметин гуацил + моніторинг АТ	Амтолметин гуацил + моніторинг АТ + ІПП
	Максимальний	Амтолметин гуацил + моніторинг АТ + посилення антигіпертензивної терапії (за потреби)	Амтолметин гуацил + моніторинг АТ + посилення антигіпертензивної терапії (за потреби)	Амтолметин гуацил + моніторинг АТ + посилення антигіпертензивної терапії (за потреби) + ІПП

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 пропонуємо вашій увазі фрагмент частини I «Електрокардіографія», підрозділ 5 «Екстрасистолія, парасистолія та інші передчасні комплекси».

Екстрасистола – передчасне щодо основного ритму збудження всього серця чи окремих його частин. Це найпоширеніше порушення серцевого ритму, що може істотно впливати на якість життя хворих, бути маркером структурно-функціональних змін міокарда та свідчити про можливість виникнення небезпечних для життя аритмій серця. Вдосконалення стратегії ведення хворих з екстрасистолією насамперед пов'язане з розвитком концепції «стратифікації ризику» (В.О. Бобров, О.Й. Жарінов, 1995), тобто поділу пацієнтів на групи залежно від ступеня ризику смерті від усіх причин і, зокрема, раптової серцевої смерті.

Поява екстрасистолії може бути зумовлена будь-якою структурною хворобою серця. Особливо часто її виявляють у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ІМ) та хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС). Утім, екстрасистолія може виникати також при інших ураженнях міокарда, в тому числі субклінічних. У багатьох хворих з екстрасистолією доступними інструментальними методами дослідження не знаходять будь-яких ознак ураження серця.

Основні електрофізіологічні механізми екстрасистолії – рієнтрі (повторний вхід збудження) та післядеполяризації. В основі виникнення екстрасистол може лежати також механізм патологічного автоматизму (М.С. Кушаковський, 2004). Для формування механізму рієнтрі необхідні такі передумови: а) наявність стійкої замкненої петлі, довжина якої залежить від периметра незбудливої анатомічної перешкоди, навколо якої рухається імпульс; б) односпрямована блокада проведення в одному із сегментів петлі рієнтрі; в) ретроградне повернення збудження раніше заблокованим сегментом до точки вихідної деполяризації, що вийшла до цього часу зі стану рефрактерності.

Ранні післядеполяризації виникають при вповільненні реполяризації. Існують два види ранніх післядеполяризацій. При першому вони формуються при затримці реполяризації у фазі II потенціалу дії (ПД), тобто на рівні мембранних потенціалів від -3 до -30 мВ; при другому реполяризація затримується у фазі III ПД, тобто на рівні мембранних потенціалів від -50 до -70 мВ. Зміна ПД може відбуватися під впливом таких чинників, як гіперкатехоламіємія, гіпокаліємія, ацидоз, гіпокальціємія, ішемія, дія аконітину, N-ацетилпрокаїнамід, соталолу тощо. Під впливом цих чинників підсилюється деполяризуючий потік іонів, що входять у клітину (так званий потік Na^+ -вікна) у фазі плато з подовженням ПД і одночасним гальмуванням реполяризації у фазі III. Встановлено також зв'язок ранніх післядеполяризацій з електрогенним кальцій-іонообмінним механізмом і, можливо, з підсиленням входу іонів кальцію, що підтверджується можливістю пригнічення коливань потенціалу у фазах II та III ПД верапамілом. Із механізмом ранніх післядеполяризацій пов'язують також виникнення шлуночкових порушень ритму на тлі синдрому подовженого інтервалу QT.

Пізні післядеполяризації – електричні осциляції у фазі IV ПД, яким зазвичай передують гіперполяризація клітинної мембрани. Якщо амплітуда цих осциляцій збільшується й досягає порогу збудження, виникає наведений імпульс – новий передчасний ПД. Збільшення амплітуди затриманих післядеполяризацій виникає при підвищенні концентрації іонів кальцію в клітинах. Затримані післядеполяризації стимулюються прискоренням серцевого ритму. Такий феномен можна спостерігати при синусовій тахікардії в пацієнтів з ІХС, гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ), кардіоміопатіями (М.С. Кушаковський, 2004). Механізмом пізніх післядеполяризацій пояснюють формування шлуночкової ектопічної активності на тлі глікозидної інтоксикації.

За джерелом розрізняють суправентрикулярні (синусові, передсердні, з атріовентрикулярного (АВ) з'єднання) та шлуночкові екстрасистоли (ШЕ). Виділяють також монотопні (одне вогнище) й політопні (декілька вогнищ) екстрасистоли (як передсердні, так і шлуночкові); за розташуванням щодо попереднього

шлуночкового комплексу – ранні (коли зубець R ШЕ потрапляє на зубець Т), середньовіддалені та пізні (ШЕ збігається з черговим синусовим зубцем Р, що може бути ознакою парасистолії); за кількістю та градацією – поодинокі, парні та групові; за формою – монотопні й поліморфні (О.Й. Жарінов, В.О. Куць, 2007). Для монотопних екстрасистол характерний постійний інтервал зчеплення – відстань від попереднього комплексу до екстрасистоли. Відстань від екстрасистоли до наступного комплексу називають післяекстрасистолічним інтервалом. У більшості випадків він характеризується наявністю компенсаторної паузи: повної чи неповної. Коли наявна повна компенсаторна пауза (котра характерніша для ШЕ), сума інтервалу зчеплення й післяекстрасистолічного інтервалу відповідає тривалості двох базових інтервалів RR. Повна компенсаторна пауза зумовлена тим, що черговий імпульс із синусового вузла застає провідну систему серця в рефрактерному стані, що призводить до «випадіння» чергового скорочення. Якщо ж імпульс екстрасистоли проводиться в синусовий вузол (що частіше спостерігається при передсердних екстрасистолах), він «розряджає» синусовий вузол і перезапускає черговість формування імпульсів у ньому. У цьому випадку час до виникнення наступного комплексу помірно подовжується, що зумовлено деяким пригніченням автоматизму синусового вузла. Така компенсаторна пауза називається неповною – сума інтервалу зчеплення та післяекстрасистолічного інтервалу в цьому випадку менша за два інтервали PP. Поява екстрасистолії з певною закономірністю визначається як алоритмія (при бігемінії, тригемінії та квадригемінії екстрасистолічними є, відповідно, кожен другий, третій або четвертий комплекс). Дві екстрасистоли підряд називаються парними, а три-п'ять – груповими чи пробіжками шлуночкової тахікардії (ШТ) (рис. 1). Виділяють також ранні та дуже ранні ШЕ (типу «R на Т») (рис. 11).

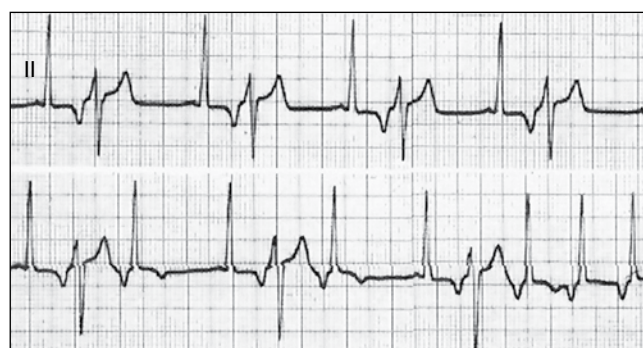


Рис. 1. Часта одиночна, парна та групова нижньопередсердна екстрасистолія з періодами бігемінії й аберантним проведенням у пацієнта з укороченим PR. Феномен Ашмана: аберантні комплекси реєструються лише після більш тривалих серцевих циклів (ритмограма, відведення II)



Рис. 2. Передсердна тригемінія з аберантним проведенням за типом блокади ПНПГ

Синусові екстрасистоли й екстрасистоли з АВ-з'єднання трапляються рідко. Значно частіше реєструються передсердні та шлуночкові екстрасистоли. Синусові екстрасистоли характеризуються незмінною формою зубця Р та відсутністю компенсаторної паузи. Точно діагностувати синусову екстрасистолію можна лише з допомогою інвазивного електрофізіологічного дослідження.

Передсердні екстрасистоли ідентифікують за двома основними ознаками: передчасним (щодо основного ритму), зміненим за формою та/або полярністю зубцем Р, а також дещо збільшеною, порівняно зі звичайним серцевим циклом, післяекстрасистолічною паузою (рис. 1, 2, 4, 10) (В. Surawicz, Т.К. Knilans, 2001). Частіше трапляються нижньопередсердні екстрасистоли з негативним зубцем Р перед комплексом QRS у відведеннях II, III, aVF (рис. 1). При лівонижньопередсердних



О.Й. Жарінов



Ю.А. Іванів



В.О. Куць

екстрасистолах негативний зубець Р реєструється також у відведеннях I, aVL, V₅-V₆, а у відведенні V₁ інколи екстрасистолічний зубець Р двогорбий («шит і меч», або «купол і шпиль»). Інтервал PQ передсердних екстрасистол може бути укороченим до 0,09 с, нормальної тривалості чи подовженим (більш як 0,20 с), що залежить від місця виникнення й умов АВ-проведення ектопічного імпульсу.

Комплекс QRS передсердної екстрасистоли інколи має аберантну (змінену) форму внаслідок функціональної внутрішньошлуночкової блокади, що виникає при проведенні передчасного імпульсу. Такі екстрасистоли слід диференціювати з ШЕ, особливо коли ектопічний зубець Р нашаровується на зубець Т попереднього комплексу, який при цьому дещо деформується. Аберантні комплекси QRS суправентрикулярних екстрасистол найчастіше мають графіку неповної чи повної блокади правої ніжки пучка Гіса (ПНПГ) і трифазну морфологію у відведеннях V₁ (rSr' або rSR'; рис. 2) та V₆ (qRS). Інколи вони можуть нагадувати інші порушення внутрішньошлуночкової провідності (рис. 1). Імовірність появи аберантного шлуночкового комплексу зростає при ранніх передсердних екстрасистолах (при інтервалі зчеплення менш як 44% від попереднього PP) і в екстрасистолах, що виникають при низькій частоті базисного ритму чи коли передектопічному інтервалу передують подовжений RR («феномен Ашмана») (рис. 1).

Якщо передсердна екстрасистола виникне ще раніше, вона може виявитися заблокованою (передчасне збудження передсердь без наступного збудження шлуночків), оскільки АВ-з'єднання в цей момент перебуває в стані абсолютної рефрактерності. Глибоке проникнення екстрасистолічного імпульсу в ділянку АВ-з'єднання може призводити до подовження інтервалу PQ в наступних комплексах, появи періодики Венкебаха й навіть виникнення короткочасної АВ-блокади (рис. 3). Блокована передсердна екстрасистолія може імітувати синоатріальну (СА) блокаду чи синусову брадикардію (блокована передсердна бігемінія) в тих випадках, коли екстрасистолічний зубець Р нашаровується на зубець Т попереднього комплексу.

У пацієнтів із фоновою блокадою ніжки пучка Гіса комплекси QRS суправентрикулярних екстрасистол мають морфологію фонового порушення внутрішньошлуночкової провідності, що дає змогу диференціювати ці екстрасистоли від шлуночкових (рис. 4).

Екстрасистоли з АВ-з'єднання поділяють на такі електрокардіографічні (ЕКГ) варіанти:

- з одночасним збудженням передсердь і шлуночків;
- з передуванням збудження шлуночків;
- з ретроградною блокадою 1-3 ступенів;
- з передуванням збудження передсердь (рідко);
- приховані екстрасистоли.

При екстрасистолії з АВ-з'єднання імпульс одночасно поширюється уверх до передсердь (ретроградно) й униз (антероградно) до шлуночків. Співвідношення швидкостей ретроградного й антероградного проведення визначає ЕКГ-особливості АВ-екстрасистолії (В. Surawicz, Т.К. Knilans, 2001). При АВ-екстрасистолії з одночасним

Продовження на стор. 46.

Функціональна діагностика: звертаємося до підручника

Продовження. Початок на стор. 45.

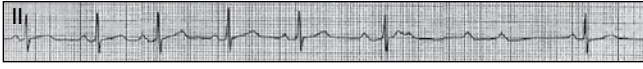


Рис. 3. Блоквана передсердна екстрасистола (7-й зубець P) з подальшим епізодом АВ-блокади внаслідок прихованого проведення екстрасистоли в АВ-вузол, після якого реєструють ще одну блоквану передсердну екстрасистолу (9-й зубець P)

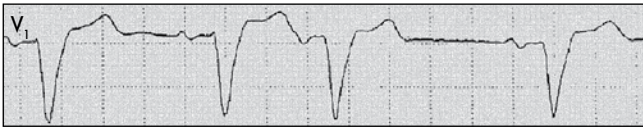


Рис. 4. Передсердна екстрасистола на тлі повної блокади ЛНПГ

збудженням передсердь і шлуночків на ЕКГ звичайно реєструється передчасний комплекс QRS суправентрикулярної форми; зубець P' на поверхневій ЕКГ непомітний, але його можна ідентифікувати іншими методами (підсилення, черезстравохідна чи внутрішньопередсердна електрограми). Для екстрасистол з АВ-з'єднання з передчасним збудженням шлуночків характерна реєстрація на ЕКГ передчасного комплексу QRS, частіше суправентрикулярної форми, на сегменті ST або зубці Т якого розташований негативний (у відведеннях II, III, aVF) зубець P' (рис. 5).



Рис. 5. Ритмограма. Екстрасистолія (парасистолія?) з АВ-з'єднання з ретроградним проведенням імпульсів до передсердь (4-й комплекс QRS) та без нього (8-й комплекс QRS)

Якщо в АВ-екстрасистолі інтервал RP' подовжується більш як 0,20 с, то говорять про уповільнення ретроградного проведення, що може бути провідником виникнення реципрокних імпульсів та ритмів.

У разі повної ретроградної блокади екстрасистолічного імпульсу можлива поява вставної екстрасистоли з АВ-з'єднання чи реєстрація екстрасистоли з повною компенсаторною паузою («стовбурові» екстрасистоли). Для екстрасистол з АВ-з'єднання вважається типовою суправентрикулярна форма комплексу QRS, але він може мати також aberantну графіку, частіше за типом блокади ПНПГ (повної чи неповної), що ускладнює диференційну діагностику aberantних АВ-екстрасистол зі шлуночковими (A. Bayes de Luna, 2011). Якщо імпульс АВ-екстрасистоли блокується лише в антероградному напрямку, на ЕКГ реєструються передчасні негативні зубці Р у відведеннях II, III та aVF, що імітують блоквану нижньопередсердну екстрасистолію (рис. 6). Імпульс АВ-екстрасистоли може блокуватися одночасно в антеро- й ретроградному напрямках – приховані АВ-екстрасистоли. Ці екстрасистоли не реєструються на ЕКГ, але імітують різні форми порушення АВ-провідності: АВ-блокаду

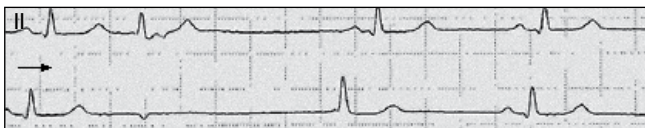


Рис. 6. Ритмограма. Екстрасистолія з АВ-з'єднання за типом тригемінії з aberantним проведенням і передуючим збудженням шлуночків (2-й комплекс QRS) і блоквана в антероградному напрямку (після 5-го комплексу QRS) із пригніченням синусового вузла й вислизуючим вузловим комплексом (6-й комплекс QRS)

Таблиця 1. Характерні форми комплексів ШЕ в грудних відведеннях. ЕКГ при базальній, проміжній та верхівковій їх локалізації (З.И. Янушкевичус и соавт., 1984)

Локалізація екстрасистол		Форми комплексів ШЕ у відведеннях ЕКГ					
		V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆
Право-шлуночкові	Базальні	Rs, RS	RS	R	R	R	R
	Проміжні	rS, QS	rS	rS	rS, RS	R	R
	Верхівкові	rS, QS	rS, QS	rS	rS	rS, RS	Rs, RS
Ліво-шлуночкові	Базальні	R	R	R	R	Rs	RS, Rs
	Проміжні	R, qR, RR', RS, Rs	R, Rs	RS	RS, rS	rS	rS, QS
	Верхівкові	RS, Rs	rS, RS	rS	rS	rS	RS



Рис. 7. Часта інтерпольована екстрасистолія з АВ-з'єднання за типом тригемінії з aberantним проведенням і АВ-блокада 2 ступеня 2 типу (можливо, за рахунок прихованої АВ-екстрасистолії). Фрагмент холтерівського моніторингу ЕКГ

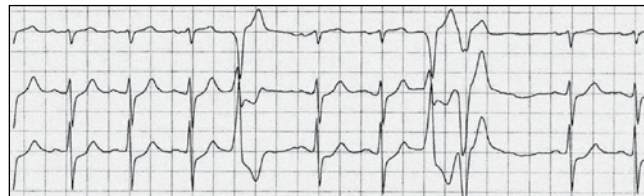


Рис. 8. Одиночна й парна політопна шлуночкова екстрасистолія. Фрагмент холтерівського моніторингу ЕКГ

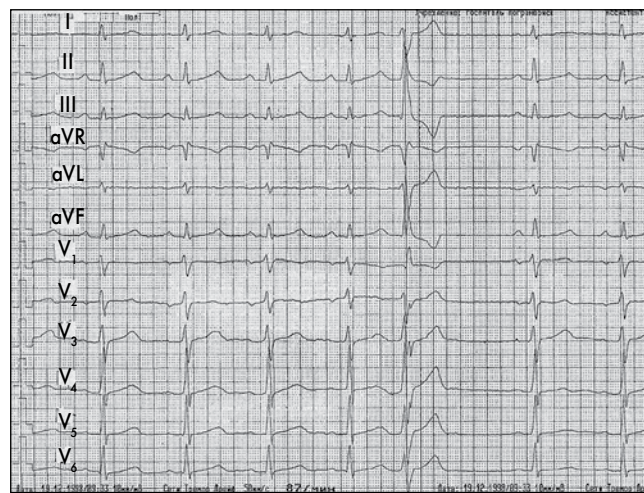


Рис. 9. Одиночна лівошлуночкова екстрасистола з вихідного тракту ЛШ



Рис. 10. Інтерпольована передсердна екстрасистола



Рис. 11. Рання ШЕ типу «R на Т». Фрагмент холтерівського моніторингу ЕКГ



Рис. 12. Передньоправошлуночкова екстрасистолія за типом тригемінії з ехокомплексами (6-й, 10-й і 14-й шлуночкові комплекси)

1 ступеня, що з'являється періодично; чергування нормальних і подовжених інтервалів PQ при прихованій АВ-тригемінії; АВ-блокаду 2 ступеня 1 типу, 2 ступеня 2 типу (блокада псевдо-Мобітца 2) або 2 ступеня з проведенням 2:1, що може помилково розглядатись як показання для імплантації електрокардіостимулятора. Приховану АВ-екстрасистолію необхідно запідозрити в разі одночасної реєстрації на ЕКГ порушень АВ-провідності та реалізованих в антероградному напрямку АВ-екстрасистол (рис. 7). У цих ситуаціях внутрішньосерцеве електрофізіологічне дослідження дає змогу виявити приховані АВ-екстрасистоли чи встановити іншу причину порушення провідності.

ШЕ характеризуються передчасною появою розширеного та деформованого комплексу QRST без передуючого йому зубця Р та наявністю, як правило, повної компенсаторної паузи. При цьому тривалість комплексу QRS перевищує 0,12 с, а зубець Т дискордантний до найбільшого зубця шлуночкового комплексу (рис. 8). Форма ШЕ залежить не лише від локалізації джерела екстрасистолії, а й від швидкості та шляху поширення імпульсу в шлуночках. Аналіз ЕКГ дає змогу орієнтовно встановити розташування ектопічного вогнища за морфологією екстрасистолічного комплексу. Коли ШЕ має морфологію блокади правої ніжки й передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса (ЛНПГ), джерело її розташоване в системі задньої гілки ЛНПГ, тобто в задній стінці ЛШ; якщо ШЕ має вигляд блокади ПНПГ і задньої гілки ЛНПГ, джерело її розташоване в передній стінці ЛШ (рис. 9), а якщо ШЕ має вигляд повної блокади ЛНПГ, джерело її міститься в правій ніжці пучка Гіса (рис. 12). Комплекс QRS лівошлуночкової екстрасистоли в правих грудних відведеннях має моно- або біфазну форму: R, qR, RR', RS, Rs, а в лівих – rS або QS.

Комплекс QRS правошлуночкової екстрасистоли в правих грудних відведеннях має форму rS або QS, а в лівих – R (табл. 1). Якщо ШЕ виникає в ділянці міжшлуночкової перегородки, звичай тривалість і морфологія її незначно відрізняються від таких комплексу QRS основного ритму.

Графіка QRS типу rSR' у відведенні V₁ характерна для екстрасистоли з лівого боку міжшлуночкової перегородки, а тип R або qR у відведенні V₆ – для екстрасистол із правого боку перегородки. Спрямованість комплексу QRS екстрасистолічного комплексу в усіх грудних відведеннях уверх (позитивна конкордантність) дає змогу припускати локалізацію джерела ШЕ в базальних відділах серця, а спрямованість комплексу QRS униз (негативна конкордантність) – у ділянці верхівки (табл. 1). У складних для топичної діагностики випадках точне джерело екстрасистоли не вказують, обмежившись висновком про наявність ШЕ.

Шлуночкову екстрасистолію на тлі фібриляції передсердь необхідно диференціювати з aberantними шлуночковими комплексами. Укорочений кардіоцикл при фібриляції передсердь, який закінчується aberantним шлуночковим комплексом, на відміну від передекстрасистолічного інтервалу, не супроводжується компенсаторною паузою, і йому передують подовжений інтервал RR. Aberantні комплекси QRS, як правило, у відведенні V₁ мають графіку блокади ПНПГ різного ступеня вираження (rSR', rSr'), а лівошлуночкової екстрасистоли – форму R, RS, Rs, qR, RR' або Rr' (табл. 2).

Розрізняють також зворотні екстрасистоли (реципрокні комплекси, або ехокомплекси) (рис. 12). Умовою для їх виникнення є подовження дисоціація (розщеплення) АВ-з'єднання (на рівні АВ-вузла чи загального стовбура пучка Гіса) на анатомічно й функціонально відмінні α- та β-канали. Альфа-канал характеризується

Таблиця 2. Диференційна діагностика суправентрикулярних екстрасистол з aberaцією внутрішньошлуночкової провідності та ШЕ

Ознаки	Суправентрикулярна екстрасистолія з aberaцією	Шлуночкова екстрасистолія
Морфологія QRS у відведенні V ₁ :		
rSR', rSr'	Характерно	Не характерно
qR, R, rR' із розщепленням на висхідній частині	Дуже рідко	Не характерно
qR, R, RS, Rsr', RR' із розщепленням на низхідній частині	Не характерно	Характерно
rS, QS	Не характерно	Характерно
Морфологія QRS у відведенні V ₆ :		
qRS	Характерно	Не характерно
rS, QS	Не характерно	Характерно
Переважають позитивних або негативних зубців комплексу QRS у всіх грудних відведеннях	Не характерно	Характерно

більш уповільненим, порівняно з β -каналом, проведенням, але меншим рефрактерним періодом. Якщо в АВ-з'єднанні виникне екстрасистола (чи АВ-ритм), імпульс поширюється як на шлуночки, так і ретроградно на передсердя. За наявності поздовжньої дисоціації АВ-з'єднання та ретроградної блокади одного з каналів (частіше β) такий імпульс поширюватиметься α -каналом на передсердя повільніше, ніж на шлуночки, й, викликавши збудження передсердь, другим каналом (β) знову повернеться до шлуночків. Таким чином виникне друга екстрасистола, що є «відлунням» першої («ехокомплекс»).

Аналогічно після шлуночкових передчасних комплексів можуть виникати шлуночкові (частіше), а після передсердних – передсердні зворотні екстрасистоли (B. Surawicz, T.K. Knilans, 2001).

Екстрасистола нерідко супроводжується різними змінами хроно- та дромотропної функції серця – післяекстрасистолічними феноменами. Серед них найчастіше трапляються неспецифічні зміни зубця Т, зворотні (реципрокні) імпульси, збільшення тривалості серцевого циклу більш як на 0,3 с, а також АВ-блокада 1 ступеня. Не частіше ніж в 1% випадків трапляються постекстрасистолічні АВ-дисоціація, АВ-блокада 2 ступеня, активація передсердного чи АВ-ритмів, зникнення блокади ніжки пучка Гіса, зникнення чи поява феномену преекзитації, зникнення чи поява пароксизмальної АВ-вузлової чи АВ-реципрокної тахікардії (рис. 13, 14), зміни сегмента ST.

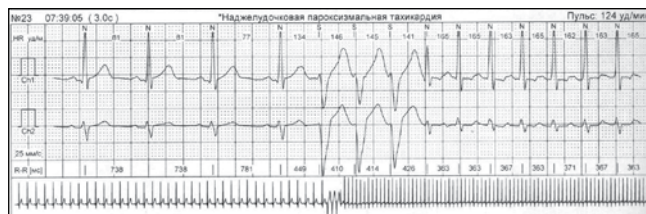


Рис. 13. Запуск АВ-реципрокної тахікардії після передсердної екстрасистоли з aberантним проведенням. Фрагмент холтерівського моніторингу ЕКГ

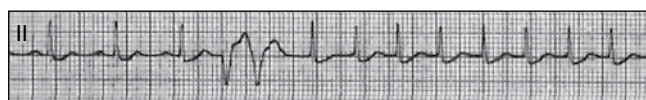


Рис. 14. Початок АВ-вузлової реципрокної тахікардії після парної шлуночкової екстрасистоли

В Україні при інтерпретації даних холтерівського моніторингу ЕКГ у хворих зі шлуночковими порушеннями ритму традиційно використовують класифікацію В. Lown і М. Wolf (1971). Згідно з цією класифікацією розрізняють 5 класів ШЕ: 1) монорморфна, <30 за годину; 2) монорморфна, >30 за годину; 3) поліморфна; 4) парна (4а) та пробіжки ШТ (4б); 5) рання («R на Т»). Вказана класифікація була розроблена для систематизації шлуночкових порушень серцевого ритму у хворих на гострий ІМ, але вона не відповідає сучасним потребам стратифікації ризику та вибору тактики диференційованого лікування в пацієнтів, які перенесли ІМ (А. Дабровски и соавт., 2000). Докладніше варіанти шлуночкових порушень серцевого ритму відображені в класифікації R. Myerburg (1984) (табл. 3). Наголосимо, що при стратифікації ризику в післяінфарктних хворих вагомою є навіть кількість ШЕ понад 10 за годину. До аритмій «високих градацій» відносять парні ШЕ та пароксизми ШТ будь-якої тривалості. Причому стійка ШТ, незалежно від клінічних симптомів і характеру структурної хвороби серця, розглядається як зловиякісне порушення ритму, тоді як прогностичне значення нестійкої ШТ значною мірою залежить від основної хвороби серця й функціонального стану міокарда. Морфологічний тип ШТ також визначає суттєві відмінності механізмів виникнення й тактики ведення хворих, зокрема застосування антиаритмічних препаратів і катетерних методів лікування.

Добре відома прогностична класифікація шлуночкових аритмій, запропонована J.T. Bigger (1993), що поділяє шлуночкові аритмії на безпечні (доброякісні), небезпечні для життя (зловиякісні, летальні) та потенційно небезпечні (потенційно летальні).

• Безпечні (доброякісні) аритмії – будь-які ШЕ (рідкісні, часті, політопні, парні), а також короткі епізоди ШТ за відсутності кардіальної патології, що не викликають порушення

гемодинаміки. Прогноз при цих шлуночкових аритміях такий самий, як у здорової популяції.

• Небезпечні для життя (зловиякісні) шлуночкові аритмії – епізоди ШТ, що призводять до порушення гемодинаміки чи фібриляції шлуночків (ФШ). Ці аритмії, як правило, спостерігаються у хворих із вираженим структурним ураженням серця (ІХС, застійна серцева недостатність, кардіоміопатія, вади серця) та порушеннями насосної функції ЛШ.

У цих хворих ШЕ є лише частиною спектра шлуночкових порушень ритму. Досить часто в них також виявляють нестійкі та стійкі ШТ.

• Потенційно небезпечні (потенційно зловиякісні) шлуночкові аритмії – часті, політопні, парні ШЕ, короткі епізоди ШТ у хворих зі структурним ураженням серця (ІХС, серцева недостатність, кардіоміопатія, вади серця), що не призводять під час порушення ритму до виражених змін гемодинаміки. Маркером більшої ймовірності виникнення життєво небезпечних аритмій серця в цих хворих є систолічна дисфункція ЛШ (фракція викиду ЛШ <45%).

Клінічне значення екстрасистоли переважно визначається її типом і градацією, наявністю симптомів, характером основної хвороби, ступенем ураження серця й функціональним станом міокарда. Часта, політопна суправентрикулярна екстрасистола на тлі синусової тахікардії, як правило, зумовлена структурним ураженням серця та здатна провокувати тахіаритмію. Часта передсердна екстрасистола є провісником виникнення надалі фібриляції передсердь. В осіб без хвороби серця наявність нечастої надшлуночкової екстрасистоли вважається варіантом норми, за винятком тих випадків, коли вона провокує суправентрикулярні тахіаритмії.

ШЕ в осіб без структурного ураження серця не є загрозливими для життя. Їх виявляють при холтерівському моніторингу ЕКГ у більшості практично здорових осіб усіх вікових груп, причому в 10% вони політопні й рідко – групові. Загалом ШЕ не обов'язково вказує на супутню кардіальну патологію, а за відсутності хвороби серця не є провісником підвищення захворюваності та смертності. З іншого боку, у хворих із вираженим структурним ураженням серця та дисфункцією міокарда, особливо на тлі післяінфарктного кардіосклерозу чи серцевої недостатності, виявлення часті ШЕ є додатковим прогностично несприятливим чинником.

Про ступінь небезпеки, пов'язаної з ШЕ, можуть свідчити деякі особливості ЕКГ. Зазвичай не є загрозливими екстрасистоли з конфігурацією блокади ЛНПГ і вертикальним положенням електричної осі передчасного комплексу QRS (тип Розенбаума) чи коли комплекс QRS екстрасистоли в усіх грудних відведеннях спрямований вгору і нагадує графіку синдрому Вольфа – Паркінсона – Уайта типу А (тип Вольфа). Комплекс QRS таких екстрасистол не має додаткових розщеплень, його амплітуда становить 20 мм і більше, тривалість може бути до 0,12 с, а сегмент ST і асиметричний зубець Т спрямовані дискордантно до основного зубця Т шлуночкового комплексу. Перегородкові ШЕ з вузькими комплексами QRS частіше спостерігаються в молодих людей за відсутності структурного ураження серця й рідко є симптомними. Потенційно загрозливі ШЕ здебільшого виникають на тлі структурного ураження серця, частіше мають форму блокади ПНПГ, незначну амплітуду комплексу QRS (часто до 10 мм) із додатковими розщепленнями, а тривалість його більш як 0,12–0,14 с. Можуть спостерігатися аномалії реполяризації: горизонтальна депресія сегмента ST і конкордантне спрямування симетричного, загостреного зубця Т.

Тактика ведення хворих з екстрасистолею залежить від: а) структурної хвороби серця; б) частоти виникнення екстрасистол, наявності групових екстрасистол або супутніх пароксизмів тахіаритмії; в) клінічних симптомів, пов'язаних з аритмією. Антиаритмічна терапія в пацієнтів з екстрасистолічною аритмією може бути доцільною при таких клінічних ситуаціях:

- прогресивний перебіг хвороби серця з істотним збільшенням кількості екстрасистол;
- часті, політопні, парні, групові та ранні («R на Т») ШЕ, загрозливі щодо подальшого виникнення пароксизмальної ШТ і ФШ;
- алоритмія (бі-, три-, квадригеїмія), короткі пробіжки передсердної тахікардії, що супроводжуються ознаками серцевої недостатності;
- екстрасистолічна аритмія на тлі хвороб, які супроводжуються збільшенням ризику життєво небезпечних

аритмій (пролапс мітрального клапана, синдром подовженого інтервалу QT тощо);

- виникнення чи збільшення частоти екстрасистол під час нападів стенокардії чи гострого ІМ;
- збереження ШЕ після припинення нападу ШТ і ФШ;
- екстрасистоли на тлі аномальних шляхів проведення (синдромів Вольфа – Паркінсона – Уайта та вкороченого інтервалу PQ).

Хворі з доброякісною ШЕ спеціальної антиаритмічної терапії не потребують, але необхідне динамічне спостереження. Стриманий підхід до призначення антиаритмічних препаратів зумовлений тим, що ризик побічних ефектів при медикаментозному лікуванні «доброякісних» аритмій більший, аніж позитивні наслідки лікування. Передусім ведення таких хворих полягає в лікуванні основної хвороби, а також використанні седативних засобів і методів психотерапії при суб'єктивній непереносності аритмії.

Хворі з прогностично несприятливими аритміями, рефрактерними до антиаритмічної терапії, з вираженими порушеннями гемодинаміки, коронарного кровотоку чи в поєднанні з пароксизмами ШТ і ФШ потребують хірургічного лікування (деструкція ектопічного вогнища, імплантація протитахікардичних пристроїв, кардіовертерів-дефібриляторів або використання інших підходів).

Парасистоля – автономна активність ектопічного центру, що не залежить від основного серцевого ритму та співіснує з ним.

Парацентр – це група уражених клітин, здатних до спонтанної діастолічної деполіаризації. Клітини, розміщені навколо ядра парацентру, настільки гіпополяризовані, що створюють умови для виникнення одної двоспрямованої блокади. Подвійне ритмоутворення стає можливим завдяки захисту парацентру від розрядки частішими імпульсами основного ритму, звичайно СА-вузла (так звана блокада входу, або захисна блокада). Проте при появі блокади виходу не всі імпульси парацентру викликають збудження міокарда.

За локалізацією парацентру розрізняють парасистоли: шлуночкові, з АВ-з'єднання, передсердні, синусові, з додаткових передсердно-шлуночкових шляхів. Окрім того, парасистоли поділяють на поєднані – ті, що формуються в різних відділах провідної системи серця, та дубльовані, або множинні, – з тієї самої камери серця. Виділяють також такі ЕКГ-варіанти парасистолічних ритмів: брадикардійна парасистоля з блокадою входу, тахікардійна парасистоля з блокадою виходу, інтерміттивна парасистоля, перехідна між екстра- й парасистолею (атипова) форма, множинні парасистоли (з кількох камер серця), «штучна» парасистоля (на тлі штучного водія ритму).

Для класичної парасистоли характерні такі ознаки (рис. 15): а) коливання передектопічних інтервалів, що перевищують у спокої 100 мс при монорморфній графіці передчасних комплексів; б) правило «загального дільника»: довжина найкоротшого інтервалу між двома послідовними парасистолами (можливий автоматизм парацентру) перебуває в простому математичному співвідношенні з іншими більш тривалими міжектопічними інтервалами. Утім, нерідко спостерігаються відхилення від цього правила, зумовлені помірними коливаннями автоматизму парацентру та порушеннями провідності в міокарді, що оточує парацентр; в) зливні комплекси, котрі вказують на те, що частина міокарда збуджується синусовим, а інша його частина – парасистолічним імпульсом. При шлуночкової парасистолі реєструються зливні комплекси QRS, а при суправентрикулярній – зливні зубці Р. Зливних комплексів зазвичай немає при АВ-вузловій парасистолі (М.С. Кушаковский, 2004; А. Bayes de Luna, 2011).



Рис. 15. Шлуночкова парасистоля, брадикардійна форма: коливання передектопічного інтервалу, фіксований міжектопічний інтервал, зливні комплекси QRS (5-й і 9-й)

Найчастіше трапляється безперервна брадикардійна (менш як 60 імпульсів на хвилину) шлуночкова парасистоля. Звичайно автоматизм парацентру нижчий від автоматизму СА-вузла. Імпульси з парацентру викликають збудження міокарда шлуночків у тому випадку, якщо вони попадають у позарефрактерну фазу. За відсутності розрядки СА-вузла після шлуночкової парасистоли зазвичай спостерігається компенсаторна пауза чи парасистола є інтерпольованою між двома черговими синусовими комплексами. Якщо імпульс парасистоли проводиться ретроградно на передсердя, то за парасистолічним комплексом QRS спостерігаються негативний зубець Р у нижніх відведеннях і неповна компенсаторна пауза. Безперервна тахікардійна шлуночкова

Кількість екстрасистол		Форми ШТ		Морфологія ШТ
Ступінь тяжкості	Кількість	Ступінь тяжкості	Характеристики	
0	Немає	0	Немає	Монорморфна Поліморфна «Пірует» Із вихідного тракту правого шлуночка Двоспрямована
1	Рідко (<1 за год)	1	Поодинокі, монорморфні	
2	Нечасто (2-9 за год)	2	Поодинокі, поліморфні	
3	Проміжна (10-29 за год)	3	Парні, пробіжки (2 або 3-5 комплексів)	
4	Часта (30-59 за год)	4	Нестійка ШТ (від 6 комплексів до 29 с)	
5	Дуже часта (>60 за год)	5	Стойка ШТ (≥30 с)	

Функціональна діагностика: звертаємося до підручника

Продовження. Початок на стор. 46.

парасистолія з блокадою виходу — рідкісний варіант парасистоїї, при якому парацентр генерує імпульси частіше, ніж основний водій ритму. Блокада виходу 2 ступеня 1 типу виявляється періодично Венкебаха міжектопічними інтервалами. Вони прогресивно вкорочуються й закінчуються тривалою паузою, що менша від подвоєного найкоротшого інтервалу між парасистолами. Для блокади виходу 2 ступеня 2 типу характерна відсутність чергової парасистоли чи декількох підряд, причому інтервал між парасистолами кратний до найкоротшого інтервалу між ними. При зникненні блокади виходу виникає парасистолічна тахікардія (з частотою більш як 100 імпульсів за хвилину) чи прискорений парасистолічний ритм (із частотою до 100 імпульсів на хвилину). Інтермітивна шлуночкова парасистолія спостерігається при нестійкій активності парацентру. В основі цієї форми парасистоїї лежить більш або менш тривала зупинка парацентру з подальшим відновленням його активності. Інтермітування виникає при тимчасовому зникненні блокади входу й розрядці парацентру.

АВ-вузлова парасистолія характеризується змінним передектопічним інтервалом передчасних вузлових комплексів щодо основного ритму й однаковими міжектопічними інтервалами. Її частота майже завжди перевищує 40 і в середньому становить 60 за хвилину. Імпульси парацентру можуть проводитися лише до шлуночків, і при цьому зберігається регулярний ритм синусового вузла. В інших варіантах можлива АВ-вузлова парасистолія з одночасним збудженням передсердь і шлуночків або з передупанням збудження шлуночків. В останньому випадку зубці P інвертовані у відведеннях II, III, aVF і можуть формуватися зливні зубці P.

Передсердна парасистолія найчастіше є брадикардійною. Ектопічні зубці P відрізняються від синусових за формою, а інколи — полярністю. При передсердній парасистоїї також можуть формуватися зливні зубці P (рис. 16). Однією

з атипичних форм є парасистолія з фіксованими передектопічними інтервалами. Ця ситуація виникає за наявності кратного співвідношення між автоматизмом двох незалежних водіїв ритму чи внаслідок барорецепторного рефлексу із синокаротидних зон. При виконанні хворим фізичного навантаження чи після атропінової проби відновлюється змінність передектопічного інтервалу.



Рис. 16. Передсердна парасистолія, брадикардійна форма. Зубець P перед третім комплексом QRS – зливний (ритмограма, відведення II)

Клінічне значення парасистоїї, як і екстрасистоїї, переважно визначається перебігом фонові хвороби серця. Парасистолія може виявлятися в пацієнтів зі структурним ураженням серця та в практично здорових осіб, а її поява не завжди погіршує перебіг основної хвороби й загальний прогноз. При тахікардійній формі парасистоїї, як і при частій ШЕ (10% і більше екстрасистол за добу), можливе формування аритмогенної кардіоміопатії. Залишається нез'ясованим питання, чи можуть шлуночкові парасистоли провокувати ФШ у хворих на гострий ІМ.

Принципи лікування парасистоїї такі самі, як і екстрасистоїї. Проте частіше спостерігається рефрактерність до медикаментозної терапії. Антиаритмічні препарати й катетерні методи лікування показані при шлуночковій парасистолічній тахікардії, а також у разі симптомної парасистоїї.

До передчасних комплексів можна віднести також прискорені комплекси та комплекси «захоплення» шлуночків при

неповній АВ-дисоціації. **Прискорені комплекси** (1 або 2 підряд) і ритми (3 та більше) формуються за механізмом підвищеного автоматизму центрів II-III порядку чи їх тригерної активності при інтоксикації серцевими глікозидами, при гіперкатехоламінемії, гострому міокардиті, в перші дві доби гострого ІМ, при хронічних хворобах легень, після кардіохірургічних втручань, інколи — в практично здорових осіб. Прискорені вислизуючі комплекси та ритми з'являються раніше очікуваного синусового імпульсу, а їх інтервали вислизання коротші, ніж фізіологічні (менш як 1000 мс) (рис. 17). Прискорені комплекси та ритми мають доброякісний перебіг і не погіршують прогноз. При без- і малосимптомних прискорених ритмах антиаритмічна терапія не показана, а при симптомних — можливе застосування антиаритмічних препаратів Іс та ІІІ класу чи виконання катетерної абляції вогнища патологічного автоматизму.

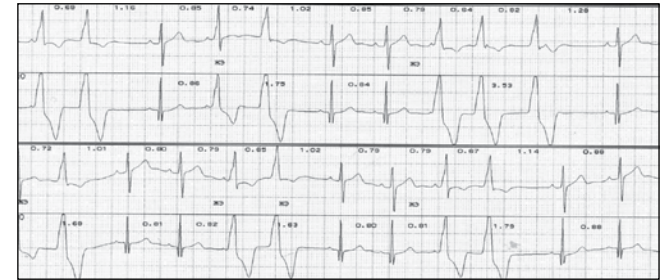


Рис. 17. Прискорені шлуночкові комплекси (по 2 підряд) і ритми (по 3 комплекси QRS). Фрагмент холтерівського моніторингу ЕКГ

Комплекси «захоплення» шлуночків при неповній АВ-дисоціації з'являються передчасно, порушуючи регулярність ритму шлуночків, та інколи неправильно оцінюються як екстрасистоли. Проте, на відміну від екстрасистоїї, при неповній АВ-дисоціації після передчасного комплексу «захоплення» шлуночків немає компенсаторної паузи, й перед ним завжди реєструється черговий синусовий/передсердний зубець P. Інтервал PQ у комплексах «захоплення» шлуночків може бути нормальною тривалості чи подовжений, а комплекс QRS — суправентрикулярної чи ідіоventрикулярної форми. Наголосимо, що АВ-дисоціація не є самостійним порушенням серцевого ритму, й тому лікувальна тактика визначається формою неповної АВ-дисоціації: при пасивній формі — як при дисфункції синусового вузла, а при активній — як при прискорених ектопічних ритмах.



Media.med
ПЛАН РЕЕСТРОВИХ КОНФЕРЕНЦІЙ НА II ПІВРІЧЧЯ 2018 РОКУ

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Подільські дні онкології. З нагоди 70-річчя заснування онкологічної служби хмельницької області»
7-8 вересня м. Кам'янець-Подільський
Хмельницька обласна державна адміністрація
Управління охорони здоров'я Хмельницької області
Хмельницький обласний онкологічний диспансер
Українське науково-медичне товариство онкологів
Національний інститут раку
Куратор - Мороз В'ячеслав Анатолійович
Головний лікар Хмельницького обласного онкологічного диспансеру, к.м.н.

Міжнародна науково-практична конференція «Досягнення та перспективи клінічної неврології»
27-28 вересня м. Київ
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
Академія практикуючих неврологів
Куратор - Соколова Лариса Іванівна
Завідувач кафедри неврології НМУ імені О.О. Богомольця, професор

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування та профілактики інфекційних та паразитарних хвороб. Тропічна медицина»
18 жовтня м. Київ
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
Куратор - Голубовська Ольга Анатоліївна
Завідувач кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор

Конгрес «Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи»
1-2 листопада м. Київ
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Кафедра медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії
Всеукраїнська асоціація психосоматичної медицини
Куратори:
Чабан Олег Созонович
Завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор
Хаустова Олена Олександрівна
Професор кафедри психосоматичної медицини і психотерапії НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання загальної та невідкладної хірургії»
15 листопада м. Київ
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України
Куратор - Крижевський Вадим Віталійович
Завідувач кафедри загальної та невідкладної хірургії НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, доцент, Заслужений лікар України

Усі заходи внесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, що проводяться в 2018 році МОЗ і НАМН України»
Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачів на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»

Шукайте нас в соціальній мережі @mediamedconferences
ВІДВІДУВАННЯ КОНФЕРЕНЦІЙ БЕЗКОШТОВНЕ
+38 044 374 50 65 E-mail: info@mediamed.com.ua www.mediamed.com.ua

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ГО «Українська асоціація боротьби з інсультом»

1-3 листопада 2018 року

Київ
вул. Дорогожицька, 8
УВІ конференц-центр

**ЧЕТВЕРТИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС
ІНСУЛЬТ І СУДИННО-МОЗКОВІ
ЗАХВОРЮВАННЯ**

Основні питання Конгресу

- Епідеміологія та фактори ризику розвитку інсульту та судинно-мозкових захворювань в світі та в Україні
- Сучасні нейрохірургічні та ендovasкулярні методи лікування хворих на інсульт та судинно-мозкові захворювання
- Реабілітація та експертиза хворих з судинно-мозковими захворюваннями
- Медико-соціальні проблеми хворих на інсульт та судинно-мозкові захворювання
- Стандарти лікування хворих на інсульт та судинно-мозкові захворювання
- Первинна та вторинна профілактика інсульту та судинно-мозкових захворювань

Генеральний інформаційний партнер: **МОРИОН**
Інформаційні партнери: **ЧАСОПИС АІТЕРА**, **ІНТЕРІА**, **ТЕРАПІЯ**, **Здоров'я України**, **ПРАКТИЧНИЙ ЛОЖАР**, **ПРАКТИЧНА НЕЙРОЛОГІЯ**, **НЕЙРО NEWS**, **ТІ**

Організатор конгресу: **Українська Асоціація Боротьби з Інсультом**

Запрошуємо всіх, кого цікавлять питання лікування, профілактики та реабілітації пацієнтів із судинно-мозковими захворюваннями, прийняти участь у роботі конгресу!

www.uabi.org.ua

Конгрес «Інсульт і судинно-мозкові захворювання» проводиться згідно Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, затвердженого МОЗ і НАМН України

Органітет: **Тел. (067) 465-56-61. Ел. адреса: mguilyayeva@gmail.com**

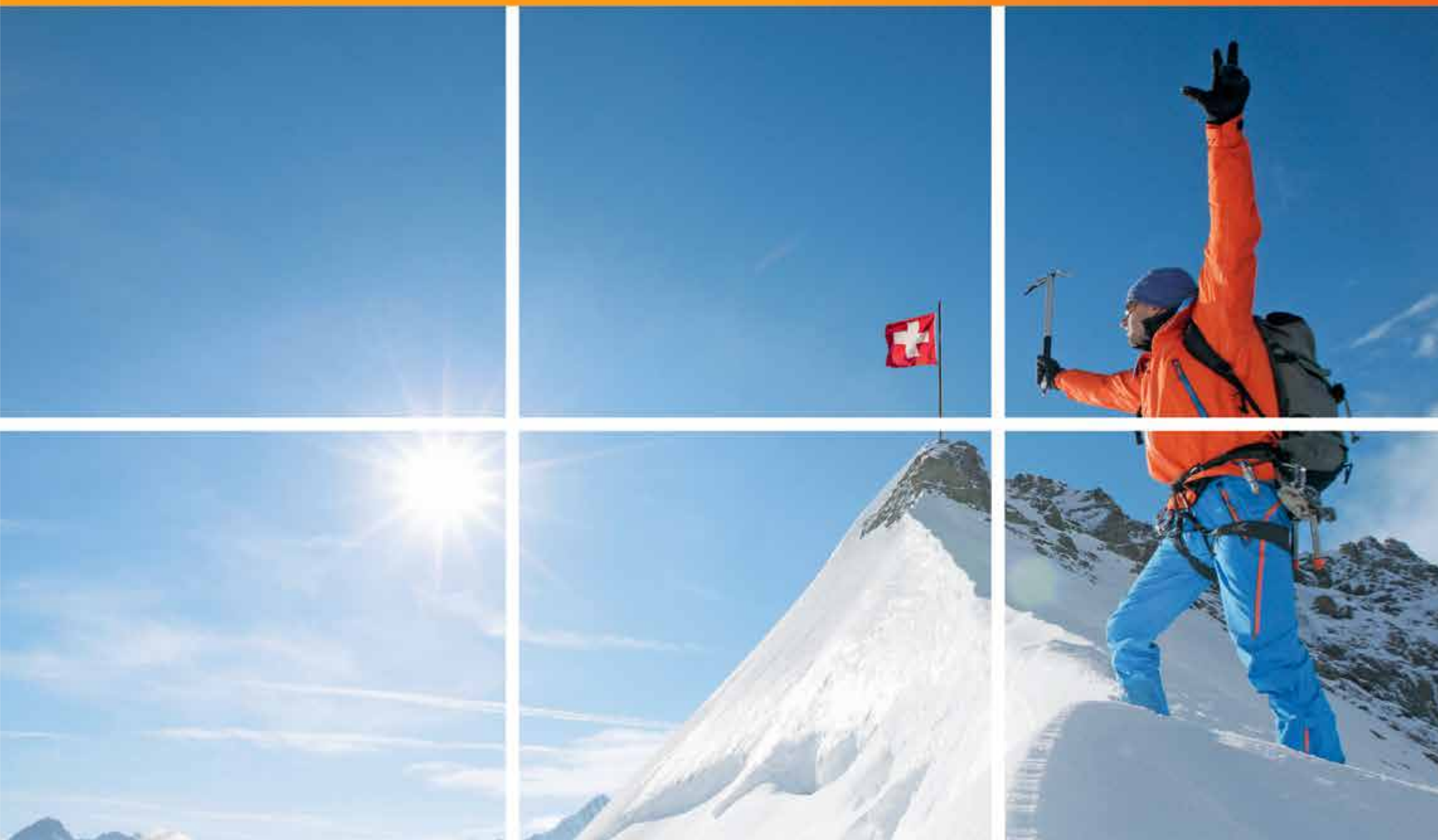
• Подання тез до 15 вересня 2018 року

Тридуктан МВ



Триметазидин МВ 35 мг

Энергия для сердца



- лидер продаж в 2017 г.¹
- снижает частоту приступов стенокардии²
- доступнее благодаря социальной программе³

1. По количеству проданных упаковок среди препаратов триметазида, АТС3-С01Е, 2017 г. Согласно данным PharmXplorer 2017 г.

2. Makolkin VI, Osadchii KK. Trimetazidine Modified Release in the Treatment of Stable Angina: TRIUMPH Study TRImetazidine MR in Patients with Stable Angina: Unique Metabolic Path. Clin Drug Investig. 2004;24(12):731-8.

3. Социальная программа — возможность приобретения упаковок №10 и №20 по специальной цене в рамках акций, проводимых совместно с дистрибьюторами ООО «Фарма Старт».

ТРИДУКТАН МВ. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с модифицированным высвобождением по 35 мг № 60 (20x3) в блистерах в пачке. **Состав:** 1 таблетка содержит триметазида дигидрохлорида 35 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Кардиологические препараты. Триметазидин. Код АТС С01Е В15. **Фармакологическое действие.** Триметазидин предупреждает уменьшение внутриклеточного уровня АТФ, обеспечивая тем самым надлежащее функционирование ионных насосов и трансмембранного натриево-калиевого потока при сохранении клеточного гомеостаза. Триметазидин тормозит β-окисление жирных кислот, блокируя длинноцепочную 3-кетоацил-КоА-тиолазу (3-КАТ), что повышает окисление глюкозы. Усиление процесса окисления глюкозы оптимизирует энергетические процессы в клетках и поддерживает метаболизм энергии в условиях ишемии. **Показания.** Для симптоматического лечения взрослых пациентов со стабильной стенокардией при условии недостаточной эффективности или непереносимости антиангинальных лекарственных средств первой линии. **Побочные эффекты.** Головная боль, головокружения, абдоминальная боль, диарея, диспепсия, тошнота и рвота, сыпь, астения. **Условия отпуска.** По рецепту. Р.с. МЗ Украины № UA/5030/01/01. **Производитель:** ООО «Фарма Старт» Украина, 03124, г. Киев, бульвар И.Лепсе, 8. ООО «Фарма Старт» входит в группу компаний ACINO (Швейцария). Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. 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.

Телмисартан в лечении пациентов высокого и очень высокого риска: возможности, доступные для всех

По материалам научно-практической конференции «Медико-социальные аспекты артериальной гипертензии» (30 мая – 1 июня, г. Одесса)

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) в настоящее время назначаются многим пациентам высокого сердечно-сосудистого (СС) риска независимо от уровня артериального давления (АД), поскольку помимо антигипертензивного эффекта обладают доказанным влиянием на прогноз таких больных. У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сопутствующими заболеваниями, повышающими СС-риск, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) являются препаратами выбора для контроля АД, предупреждения/замедления ремоделирования органов-мишеней, снижения риска развития СС-осложнений. На одном из научных симпозиумов были рассмотрены различные ситуации, когда назначение блокаторов РАС, в частности БРА, обеспечивает максимальные преимущества у пациентов высокого риска, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), с сопутствующим метаболическим синдромом (МС).



Профессор кафедры внутренней медицины № 1 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук Наталья Юрьевна Осовская начала свое выступление с рассмотрения наиболее важных аспектов лечения пациентов, перенесших ИМ с процедурой реваскуляризации.

У пациентов, перенесших ИМ, риск повторной коронарной катастрофы остается крайне высоким, даже если была выполнена процедура реваскуляризации. В связи с тем, что атеросклероз является системным процессом, крайне высока вероятность его манифестации в других сосудистых бассейнах с развитием инсульта и других тромбоэмболических осложнений. У многих пациентов после ИМ развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН), частыми осложнениями также являются нарушения ритма сердца и внезапная сердечная смерть. Постинфарктные пациенты нередко оказываются и на приеме у невролога по поводу возникновения неврозов, депрессии, когнитивных нарушений. Таким образом, спектр проблем, с которыми сталкивается врач при ведении таких больных, разнообразен, и каждая из них требует рационального решения. Сегодня пациенты с ИМ в возрасте около 50 лет с ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией напряжения, имплантированными стентами коронарных артерий уже не являются редкостью. Как правило, у них диагностируются также гипертоническая болезнь II-III ст., высокий уровень АД, проявления поражения органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, поражения почек и т.д.). И если ведение таких больных на госпитальном этапе чаще всего происходит в соответствии с действующими международными стандартами, то вторичная долгосрочная профилактика является серьезной проблемой. Часто самостоятельная отмена многокомпонентной терапии происходит из-за непонимания того, что стентирование коронарных артерий – процедура, направленная на улучшение качества жизни, тогда как медикаментозная терапия, включающая двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ), статины, блокаторы РАС, β-адренорецепторные препараты, снижает риск осложнений и продлевает жизнь.

Длительность ДАТ у пациентов, перенесших реваскуляризацию, зависит от вида стента и составляет не менее 6 мес. Отмена даже одного из антиагрегантов – ацетилсалициловой кислоты (АСК)* или клопидогреля** (наиболее часто назначаемого сегодня в Украине в качестве второго компонента долгосрочной ДАТ) – ранее рекомендованного срока связана с высоким риском развития рикошетного тромбоза стента и других осложнений. В связи с этим отмена АСК или клопидогреля должна быть мотивированной, и главным обоснованием является значительно более высокий риск осложнений, связанных с приемом антиагрегантов, по сравнению с пользой от проведения ДАТ, однако такие случаи немногочисленны.

Как и все БРА, телмисартан обладает способностью обеспечивать полную (двойную) блокаду РАС, ингибируя все пути образования ангиотензина II. Это, в свою очередь, способствует повышению чувствительности тканей к инсулину и улучшению обмена глюкозы. Таким образом, БРА влияют на патогенетические механизмы развития СД и МС. Однако даже среди своих «одногруппников» телмисартан выделяется тем, что является наиболее сильным стимулятором рецепторов PPAR-γ. Это свойство телмисартана обуславливает такие важные эффекты, как активация пролиферации пероксисом, оптимизация внутриклеточного метаболизма липидов и глюкозы, уменьшение воспаления. Антиоксидантный и антипролиферативный эффекты телмисартана определяют его положительное влияние на сосудистый эндотелий, метаболические показатели (уровень глюкозы, триглицеридов), инсулинорезистентность.

Как и всем пациентам высокого риска, больным, перенесшим ИМ, обязательно следует назначать статины в высоких дозах (например, аторвастатин 40-80 мг) со снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности ≤1,8 ммоль/л или ≥50% от исходного.

Препараты с влиянием на РАС также занимают важное место в схеме лечения пациентов после ИМ. Выявленные плейотропные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и БРА обеспечивают органопротекцию на всех уровнях СС-континуума, и особенно важное значение это имеет при наличии АГ, ХСН, сахарного диабета (СД), нарушении почечной функции.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) по лечению АГ (2013)*** у пациентов, перенесших ИМ и/или процедуру реваскуляризации миокарда, препаратами выбора для снижения АД являются ИАПФ и БРА.

Еще одна многочисленная когорта пациентов высокого СС-риска – это пациенты с трудно контролируемой АГ и МС. Помимо висцерального ожирения, инсулинорезистентности, дислипидемий, у таких больных часто выявляется СД, который считается эквивалентом ИБС и обуславливает необходимость назначения прогнозомодифицирующих препаратов.

Основными причинами смерти при СД являются макрососудистые (чаще всего ИМ) и микрососудистые осложнения (нефропатия). При этом путь к макрососудистым событиям, как правило, оказывается более коротким.

СД 2 типа увеличивает риск развития ИБС и инсульта в 2-3 раза, почечной недостаточности – в 15-20 раз, риск полной потери зрения – в 10-20 раз, возникновения гангрены – в 20 раз. АГ выявляется у 80-85% больных СД, и сочетание этих заболеваний дополнительно увеличивает риск СС- и почечных осложнений в 2-3 раза (King et al., 1998).

Блокаторы РАС у пациентов с АГ и МС, СД являются неотъемлемой частью медикаментозной терапии, и у таких больных особенно важно выбрать правильный препарат, обладающий благоприятным метаболическим профилем и убедительной доказательной базой эффективности и безопасности у пациентов с МС и СД.

С этой точки зрения обращает на себя внимание представитель группы БРА телмисартан (Хипотел) производства компании «Кусум Фарм».

Как и все БРА, телмисартан обладает способностью обеспечивать полную (двойную) блокаду РАС, ингибируя все пути образования ангиотензина II. Это, в свою очередь, способствует повышению чувствительности тканей к инсулину и улучшению обмена глюкозы. Таким образом, БРА влияют на патогенетические механизмы развития СД и МС. Однако даже среди своих «одногруппников» телмисартан выделяется тем, что является наиболее сильным стимулятором рецепторов PPAR-γ. Это свойство телмисартана обуславливает такие важные эффекты, как активация пролиферации пероксисом, оптимизация внутриклеточного метаболизма липидов и глюкозы, уменьшение воспаления. Антиоксидантный и антипролиферативный эффекты телмисартана определяют его положительное влияние на сосудистый эндотелий, метаболические показатели (уровень глюкозы, триглицеридов), инсулинорезистентность.

Телмисартан (Хипотел) – препарат, который можно выбрать для снижения АД практически у всех пациентов с АГ высокого риска с поражением органов-мишеней. Телмисартан обладает доказанной эффективностью в снижении риска всех типов СС-осложнений (ИМ, инсульт, СС-смерть). В исследованиях продемонстрированы выраженные органопротекторные эффекты этого препарата, а у пациентов с метаболическими нарушениями он является препаратом выбора благодаря своим уникальным свойствам.

Современные подходы к ведению пациентов высокого риска предусматривают назначение комбинированной антигипертензивной терапии, основой которой являются блокаторы РАС. Чаще всего у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза и метаболическими нарушениями в качестве второго антигипертензивного препарата назначают антагонист кальция, поскольку препараты этой группы обладают выраженным церебропротекторным, вазодилаторным, антиатеросклеротическим, антиангинальным и антиишемическим эффектами. Наиболее широкая и убедительная доказательная база накоплена для антагониста кальция амлодипина – препарата с длительным (не менее 24 ч) антигипертензивным эффектом, который применяли в крупных рандомизированных исследованиях у пациентов с АГ высокого риска, ставших сегодня классикой в этой области.

Следует отметить, что в настоящее время на фармацевтическом рынке присутствуют разные препараты амлодипина: как рацемические (соединение правовращающего – R(+) и левовращающего – S(-) изомеров), так и содержащие чистый левовращающий изомер. Изомеры амлодипина могут иметь разные фармакологические свойства и оказывать разные фармакокинетические и фармакодинамические эффекты. Например, известно, что выраженный вазодилаторный эффект обеспечивает именно S-изомер амлодипина (Семлопин производств компании «Кусум Фарм»). Кроме того, для S-изомера характерна более сильная связь с дигидропиридиновыми рецепторами, и это объясняет возможные отличия в клиренсе, биодоступности и клинической активности между разными формами препарата. Применение чистого левовращающего фармакологически активного S-изомера связано с важными преимуществами, такими как возможность применения более низких доз и снижение риска развития побочных эффектов (отеки нижних конечностей).



Результаты исследования, в котором были изучены эффекты применения телмисартана (Хипотел) и S-амлодипина (Семлопин) у пациентов с АГ, озвучила кандидат медицинских наук Оксана Леонидовна Рековец (ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев).

Исследование ХИПСТЕР-АГ проходило одновременно в двух клинических центрах: в ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» (отдел симптоматических гипертензий и отдел гипертонической болезни) и в ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (отдел клинической и эпидемиологической кардиологии).

Исследование было организовано с целью оценить метаболические эффекты препарата телмисартан (Хипотел, «Кусум Фарм», Украина) в качестве монотерапии или в комбинации с S-амлодипином (Семлопин, «Кусум Фарм», Украина) у пациентов с мягкой и умеренной АГ. У части пациентов была выявлена инсулинорезистентность, и телмисартан был выбран, как препарат, который превосходит другие БРА в отношении влияния на показатели углеводного обмена (G. Derosa et al., 2006; C. Vitale et al., 2005).

Пациентам назначали телмисартан (Хипотел) в дозе 40-80 мг 1 р/сут в течение 2 нед. При недостижении целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) к терапии добавляли амлодипин (Семлопин) в дозе 2,5-5 мг 1 р/сут для приема в течение 1 мес. При недостижении целевого уровня АД к двойной терапии присоединяли третий препарат – диуретик гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг 1 р/сут. Общая продолжительность наблюдения составила 6 мес.

В числе исследований, которые проводились в начале и в конце наблюдения, – суточное мониторирование АД, измерение центрального АД, определение уровня глюкозы, инсулина крови, индекса НОМА, оценка липидного спектра крови, биохимическое исследование крови, общий анализ крови и мочи.

Исходно средний индекс массы тела у пациентов составил 29,41 кг/м²; средние цифры офисного АД в начале исследования – 155,8/92,60 мм рт. ст. Средние уровни АД при амбулаторном мониторинге составляли 139,37/82,47 мм рт. ст. Средняя суточная частота сердечных сокращений – 71,38 уд/мин.

В начале исследования 95% пациентов была назначена монотерапия телмисартаном, а через 24 нед 65% пациентов получали комбинированную терапию. При этом большая часть больных (40%) через 24 нед достигли целевых цифр АД на двойной терапии телмисартан 80 мг + амлодипин 5 мг; у 25% достаточной оказалась монотерапия телмисартаном в дозе 40 мг, и почти в 20% случаев для достижения цели использовали дозу телмисартана 80 мг без добавления второго антигипертензивного препарата. Согласно результатам мониторинга офисного систолического АД (САД), его уровень через 24 нед в среднем сопоставимо снижался на фоне монотерапии телмисартаном и на фоне приема комбинации телмисартан + амлодипин (снижение на 26,8 и 25,7 мм рт. ст.) (рис. 1).

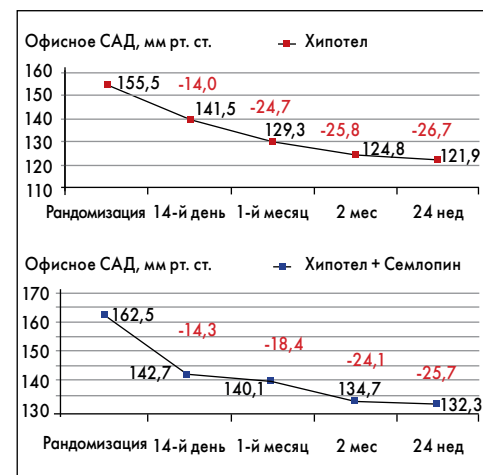


Рис. 1. Динамика офисного САД на фоне монотерапии телмисартаном и на фоне приема комбинации телмисартан + амлодипин

*В Украине зарегистрирован генерический препарат АСК Лоспирин компании «Кусум Фарм», Украина.

**В Украине зарегистрирован генерический препарат клопидогреля Платогрил компании «Кусум Фарм», Украина.

***В руководстве ЕОК 2018 года данная рекомендация не изменилась.

Среднее снижение АД при суточном мониторинге через 24 нед наблюдения составило 15,7/9,3 мм рт. ст. При этом резкие колебания уровня АД в течение суток к концу периода наблюдения отсутствовали (рис. 2). В целом необходимые уровни АД были достигнуты у 80% пациентов, участвовавших в исследовании. У тех, кто оставался до конца наблюдения на монотерапии телмисартаном, целевые уровни АД через 24 нед при офисном измерении были зарегистрированы в 100% случаев; у пациентов, получавших комбинированную терапию, – в 72% случаев. Достижение целевого АД при суточном мониторинге на фоне монотерапии телмисартаном отмечено у 93% пациентов, а на фоне комбинированной терапии – в 80% случаев. Эти данные свидетельствуют о том, что пациенты, нуждавшиеся в комбинированном лечении, в целом были более тяжелыми и имели сопутствующие состояния, препятствующие эффективному контролю АД.

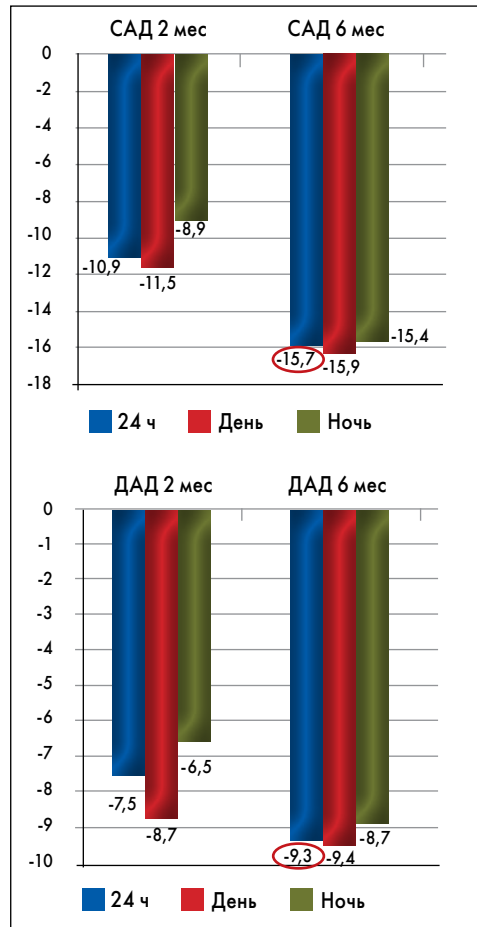


Рис. 2. Динамика АД при суточном мониторинговании

Примечание. ДАД – диастолическое АД.

Центральное САД через 24 нед лечения снизилось в среднем на 14,2 мм рт. ст. В ходе исследования у части пациентов была выявлена инсулинорезистентность, и именно у этих больных наблюдалось наиболее выраженное и достоверное уменьшение показателей центрального АД и индекса аугментации.

Через 24 нед наблюдения у участников исследования было отмечено также снижение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекса НОМА (соотношение уровня инсулина и глюкозы крови, помогающее выявить нарушения углеводного обмена, в частности СД на ранних стадиях развития). Степень снижения индекса НОМА коррелировала со степенью снижения уровня инсулина крови и пульсового АД при суточном мониторинговании. Было также установлено, что у пациентов с АГ уровень глюкозы крови коррелирует с показателями офисного и центрального САД. Так, чем более значительно снижался уровень глюкозы крови в конце исследования, тем большей была степень снижения центрального САД в конце лечения.

Как показали результаты оценки метаболических показателей, телмисартан в дозе 40–80 мг в качестве монотерапии или в комбинации с амлодипином и гидрохлортиазидом продемонстрировал нейтральное или положительное влияние на инсулинорезистентность, уровни глюкозы и инсулина крови, а также на липидные показатели в течение 24 нед терапии.

Немаловажно, что у пациентов мужского пола, участвовавших в исследовании, согласно анкетным данным отмечалось некоторое улучшение показателей эректильной функции в результате лечения.

На основании данных исследования были сделаны выводы, что телмисартан (Хипотел)

в монотерапии или в комбинации с S-амлодипином (Семлопином) и гидрохлортиазидом обеспечивает следующие эффекты:

- эффективно снижает уровень АД по результатам офисного и суточного мониторингования;
- выражено снижает центральное САД;
- уменьшает жесткость стенки сосудов, о чем свидетельствует снижение СРПВ на фоне лечения;
- оказывает нейтральное или положительное влияние на метаболические показатели (уровень глюкозы крови, индекс НОМА, липидный спектр крови);
- снижает уровень инсулина в крови у пациентов с гиперинсулинемией.

В целом переносимость телмисартана (Хипотела) как при монотерапии, так и в комбинации с S-амлодипином (Семлопином) была удовлетворительной. Приверженность к терапии через 24 нед несколько улучшилась по сравнению с исходным показателем, а наиболее

высокая приверженность наблюдалась у пациентов, принимавших монотерапию телмисартаном.

Полученные в этом исследовании данные крайне важны с точки зрения наличия взаимосвязи между обеспечением контроля АД и влиянием на компоненты МС. Данные этого исследования позволили в очередной раз убедиться, что контроль АД – наиболее простой и дешевый способ снижения СС-риска, особенно если для этого выбран препарат, оказывающий дополнительные положительные эффекты. Очевидно, что улучшение метаболических показателей оказывает существенное влияние на прогноз пациентов с СС-заболеваниями, и с этой позиции телмисартан можно рассматривать как препарат выбора в лечении АГ при наличии нарушений углеводного обмена.

В пользу телмисартана свидетельствует также и его доказанное влияние на жесткие конечные точки у пациентов с АГ – общую и СС-смертность. Так, по результатам одного из крупных регистров пациентов с АГ (690 473 человека),

которым назначали БРА со сроком наблюдения до 4,1 года, из всех представителей этой группы телмисартан оказывал наиболее выраженное влияние на вышеуказанные конечные точки (J.W. Lin et al., 2014).

В ходе симпозиума были сделаны выводы о том, что препараты группы БРА, в частности телмисартан (Хипотел), должны как можно шире использоваться в современной клинической практике для улучшения прогноза у пациентов с высоким СС-риском. Для Украины, где еще и сегодня БРА назначаются незаслуженно редко, этот месседж более чем актуален, и врачам следует задать себе вопрос: по какой причине представители этой группы остаются за пределами их внимания, несмотря на появление на украинском рынке доступных по цене качественных генерических препаратов?

Подготовили Людмила Онищук
и Наталья Очеретяная

ХИПОТЕЛ

ТЕЛМИСАРТАН 40, 80 МГ

24-годинний контроль АТ і захист органів-мішеней на сучасному рівні

- Доведена біоеквівалентність оригінальному препарату

- Вироблено в Україні за стандартом GMP

Виробник:
ТОВ «Кусум Фарм»
Україна, м. Суми
тел.: 0 (44) 495 82 88
www.kusumpharm.com

ХИПОТЕЛ Р.П. МОЗ України № UA/13322/01/02, № UA/13322/01/03. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Склад. Діюча речовина: telmisartan; 1 таблетка містить телмисартану 20 мг, 40 мг, 80 мг; допоміжні речовини: натрію гідроксид, меліонін, маніт (Е 421), крошлєвков, магнію стеарат. Лікарська форма. Таблетки. Фармакологічна група. Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТС. С09С А07. Показання. Лікування хворих на артеріальну гіпертензію. Профілактика серцево-судинних захворювань та їх ускладнень у пацієнтів із високим ступенем ризику їх розвитку (атеросклероз коронарних артерій, атеросклероз судин головного мозку, інсульт в анамнезі, захворювання периферичних артерій, цукровий діабет II типу, ускладнений ураженнями органів-мішеней). Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Другий та третій триместри вагітності та годування груддю. Обструктивні захворювання жовчаних проток. Печінкова недостатність тяжкого ступеня. Спосіб застосування та дози. Хипотел застосовують внутрішньо незалежно від вживання їжі. Лікування артеріальної гіпертензії. Рекомендована доза для дорослих становить 40 мг на добу. Для деяких пацієнтів достатньою буде доза у 20 мг на добу. Якщо рівень артеріального тиску не знижується до бажаних цифр, то можна підвищити дозу препарату Хипотел до 80 мг на добу. Телмисартан також може призначатися у комбінації з тiazидними діуретиками, такими як гідрохлортиазид, які мають властивість додаткового ефекту щодо зниження артеріального тиску при призначенні разом із препаратом Хипотел. При вирішенні питання про підвищенні дози слід мати на увазі, що максимальний гіпотензивний ефект від препарату настає через 4–8 тижнів від початку лікування. Профілактика серцево-судинних захворювань та їх ускладнень. Рекомендована доза для дорослих становить 80 мг один раз на добу. Невідомо, чи доза телмисартану нижче 80 мг є ефективною у зменненні ступеня ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для застосування.

Рак у пацієнтів з серцевою недостатністю: известные факты и пробелы в знаниях

Введение

Распространенность сердечной недостаточности (СН) постоянно увеличивается, особенно среди пожилой популяции. В этом возрасте чаще возникают сердечно-сосудистые заболевания с последующим развитием СН [1, 2]. Успехи, достигнутые в лечении инфаркта миокарда, привели к значительному сокращению смертности вследствие этого события, однако результаты борьбы с указанным заболеванием с последующим ремоделированием миокарда остаются весьма скромными, что часто становится причиной СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [3].

Частота встречаемости большинства видов рака также увеличивается с возрастом. Согласно последним оценкам Американского онкологического общества риск развития инвазивного рака любой локализации в возрасте до 49 лет составляет 1:19 и 1:29 для женщин и мужчин соответственно; этот показатель увеличивается до 1:17 и 1:15 в период от 50 до 60 лет; вероятность развития рака на седьмом десятке жизни составляет 1:10 и 1:7, а после 70 лет – 1:4 и 1:3 соответственно. У пациентов с СН нередко выявляются онкологические заболевания, при этом частота встречаемости злокачественных опухолей в этой группе пациентов выше, чем в общей популяции [4, 5].

В этом году Р. Ameri, М. Сапера и соавт. опубликовали обзор, посвященный эпидемиологии, диагностике рака у пациентов с СН и клиническим последствиям подобного сочетания.

Авторы статьи отмечают, что проблеме злокачественных новообразований у пациентов с ранее диагностированной СН уделяется меньше внимания, чем проблеме СН, развившейся на фоне применения кардиотоксичных противоопухолевых препаратов. Рак часто не учитывается как сопутствующее заболевание при СН [6], частично из-за того, что онкобольные, как правило, исключаются из рандомизированных контролируемых исследований СН. Кардиоонкологическая исследовательская группа Ассоциации сердечной недостаточности (АСН) Европейского общества кардиологов призывает к координации усилий для комплексного решения указанной проблемы. Будущие инициативы должны включать хорошо спланированные исследования, в которых особое внимание будет уделено возникновению злокачественных новообразований при СН с целью получения достоверных данных для разработки терапевтических рекомендаций (в настоящее время рекомендации создаются на основе экспертных заключений, опирающихся на клинический опыт). Данный обзор получил одобрение Исследовательской группы кардиоонкологии, а его идея возникла во время совещания, состоявшегося в ходе Конгресса АСН в 2016 г. во Флоренции (Италия). В частности, наиболее актуальными были признаны следующие вопросы:

- Какова частота рака среди пациентов с уже имеющейся СН?
- Позволяет ли онкологический диагноз прогнозировать СН, и наоборот?
- Как с наименьшим риском проводить онкологическую терапию пациентам с СН?

- Изменяются ли варианты лечения СН после установления онкологического диагноза, прежде всего у пациентов с далеко зашедшей СН?

Распространенность рака в популяции СН: факты и теории

В ретроспективном анализе распространенность рака среди пациентов с установленной СН была оценена в диапазоне 18,9-33,7 на 1000 человеко-лет [3-5].

В этих исследованиях сообщалось о более высоком риске развития злокачественных новообразований у больных СН в сравнении с лицами без СН, хотя отмечаются некоторые различия в оцениваемых когортах и используемых статистических методах. Возможно, основанием для такого вывода послужило регулярное динамическое наблюдение пациентов с СН, во время которого обнаруживаются опухоли на ранних стадиях, что обычно упускается в общей популяции [7-9]. Также возможно, что терапия СН способствует выявлению «тихих» опухолей, на определенном этапе протекающих бессимптомно. В качестве примера можно привести карциному предстательной железы (ПЖ), выявляемую благодаря затрудненному мочеиспусканию в ответ на диуретики, или новообразования кишечника, которые начинают кровоточить в результате длительного антитромботического лечения. Поразительно то, что все эти сценарии хорошо известны в клинической практике, однако не имеют доказательной базы. С другой стороны, симптомы, связанные с опухолью, могут пересекаться с симптомами СН и объясняться наличием кардиологического заболевания, в результате чего рак не диагностируется своевременно [7].

Связь между СН и онкопатологией может быть обусловлена общими факторами риска: помимо старения предрасполагающими как к СН, так и к развитию злокачественных новообразований факторами могут стать некоторые особенности образа жизни пациента (курение, гиподинамия, ожирение) [8, 9]. Также было высказано предположение, что СН сама по себе может способствовать канцерогенезу посредством механизмов, которые еще предстоит изучить. Например, была предложена теория, основанная на туморогенной роли СН-ассоциированного воспаления [3-5], а также гиперактивности симпатической нервной системы и системы ренин-ангиотензина [10, 11].

Метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний и популяционных исследований выявил положительную корреляцию между лечением препаратами, которые могут быть использованы при СН (в первую очередь блокаторами рецепторов ангиотензина и дигоксином [12, 13]), и риском развития рака, однако эти результаты были опровергнуты другими исследователями [14, 15]. Основная загвоздка в интерпретации этих данных заключается в проблеме так называемого конкурирующего риска: если пациенты с СН получают жизненно важную терапию, риск развития злокачественных новообразований возрастает [16]. В то же время согласно другим теориям специфические СН-препараты могут оказывать противоопухолевое

действие. К примеру, при метастатической карциноме почек наблюдалась более высокая выживаемость без прогрессирования на фоне приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (по поводу ранее существовавшей или спровоцированной противоопухолевым лечением артериальной гипертензии) по сравнению с другими антигипертензивными препаратами. Также получены экспериментальные данные о том, что ИАПФ могут потенцировать активность ингибиторов тирозинкиназы эндотелиального фактора роста (ЭФР) против клеток карциномы почек [17].

Раковые клетки экспрессируют β -адренергические рецепторы на поверхностных мембранах, и их пролиферация увеличивается после воздействия катехоламинов [18], что позволяет говорить о потенциальном ответе на лечение β -блокаторами. Более того, β -адренергические рецепторы могут взаимодействовать с другими мембранными рецепторами, обладающими онкогенной активностью, такими как рецептор 2 ЭФР человека (ЭФР2) [19]. В настоящее время проводится ряд исследований с использованием β -блокаторов и анализом данных канцер-реестров; полученные результаты указывают на то, что β_2 -, а не β_1 -адренергическая рецепторная блокада может снизить смертность, спровоцированную раком молочной железы (РМЖ) [20]. Статины также «объяснились» в увеличении заболеваемости раком, однако эта гипотеза недавно была отвергнута [21].

Прогноз для пациентов с СН и онкопатологией

Недавний анализ базы данных 1,75 млн пациентов (50 тыс. из них имели СН), получавших первичную медико-санитарную помощь в Шотландии, показал, что 5-летняя выживаемость у больных СН ниже, чем у пациентов с такими распространенными злокачественными новообразованиями, как рак ПЖ и мочевого пузыря (у мужчин) и РМЖ (у женщин) [22]. Прогноз может ухудшаться, если рак развивается на фоне ранее существовавшей СН: эпидемиологические данные указывают на то, что у больных СН, у которых диагностирован рак, выше уровень смертности от всех причин по сравнению с пациентами с СН без злокачественных новообразований [4] и онкобольными без сопутствующей СН [5]. Вероятно, высокий риск летального исхода является в том числе результатом негативного взаимного воздействия этих состояний и проводимой терапии (аналогично коморбидности при хронических заболеваниях почек или сахарном диабете – СД) [23].

Терапия рака у пациентов с уже имеющейся СН

СН характеризуется снижением сердечно-сосудистого резерва, который может дополнительно уменьшаться при развитии онкопатологии, вероятно, вследствие усиления активации системной воспаления и усугубления эндотелиальной дисфункции. Сообщается, что у лиц с колоректальным раком, но без установленного сердечно-сосудистого заболевания отмечаются начальные функциональные

нарушения в работе сердца и вегетативной нервной системы, что приводит к снижению физической выносливости и работоспособности [24]. Кроме того, распространенные осложнения злокачественных новообразований, такие как потеря воды и электролитов, а также гормональный дисбаланс могут оказывать влияние на сердечно-сосудистый гомеостаз [25].

Установлено, что увеличение частоты сердечных сокращений ассоциируется с плохой выживаемостью пациентов с манифестирующими злокачественными новообразованиями [26]. В результате пациенты с СН обладают ограниченной способностью переносить хирургические вмешательства по поводу онкопатологии, медикаментозную и лучевую терапию, что может иметь решающее значение в случае необходимости агрессивного воздействия на опухоль. Анализ 100 тыс. случаев немелкоклеточного рака легкого показал увеличение смертности при сопутствующей СН для любой комбинации оперативного вмешательства, химио- или лучевой терапии [27]. Примечательно, что СН была диагностирована у 14-22% пациентов в момент диагностики рака легкого, подтверждая тот факт, что возникновение рака у лиц с ранее существовавшей СН не является редкостью.

Обеспокоенность в отношении потенциально кардиотоксичных лекарственных средств

Многие онкологические методы лечения являются кардиотоксичными, поэтому перед назначением терапии следует тщательно оценивать соотношение польза/риск (противоопухолевая активность / кардиотоксичные побочные эффекты) у пациентов с установленной СН [28]. У некоторых препаратов (антрациклины, 5-фторурацил и капецитабин, ингибиторы тирозинкиназы) потенциал сердечного повреждения особенно высок [29]. Эти лекарственные средства могут вызывать (или усугублять) систолическую или диастолическую дисфункцию ЛЖ, аритмии и ишемию миокарда [30, 31]. Следовательно, их использование у пациентов с уже имеющейся СН должно быть чрезвычайно осторожным и оправданным с точки зрения воздействия на рак и отсутствия альтернативных онкологических методов лечения. Лечение должно сопровождаться соответствующим информированным согласием пациентов и клиническим наблюдением с использованием биомаркеров.

Увеличить риск сердечно-сосудистых событий и негативно влиять на течение СН могут также агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ) и антиандрогены, используемые для лечения локального и метастатического рака ПЖ; ингибиторы тирозинкиназы для различных солидных опухолей и хронического миелоидного лейкоза. Накопленные данные свидетельствуют о том, что агонисты ГРГ увеличивают риск ишемической болезни сердца и госпитализации при СН [32, 33]. Онкологи, кардиологи и урологи должны знать о побочных эффектах терапии андрогенной депривации, которая часто рассматривается как безопасное лечение по сравнению с химиотерапией, поскольку многие вторичные эндокринные и метаболические изменения

развиваются медленно. Традиционная терапия СН (в частности, блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и β -блокаторами) была предложена в качестве стратегии сохранения ФВ ЛЖ у пациентов без СН, получающих антрациклины и/или трастузумаб, но на сегодня в этой области отсутствуют согласованные результаты рандомизированных клинических исследований [34, 35]. Отдельные представители β -блокаторов или блокаторов РААС могут обладать более высокой эффективностью в отношении уменьшения выраженности кардиотоксичных эффектов противоопухолевых средств: в исследованиях *in vitro* показано, что карведилол более эффективно, чем селективные β -блокаторы противостоит оксидативному стрессу кардиомиоцитов, индуцируемому противоопухолевыми препаратами [36]. Однако клинические данные, подтверждающие эти результаты, отсутствуют.

Подготовка пациентов с СН к противоопухолевой терапии

После составления протокола лечения рака для пациента с СН перед началом противоопухолевой терапии важное значение имеют общие кардиопротекторные мероприятия. Первоочередной задачей является устранение или уменьшение модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска, таких как курение, дислипидемия, артериальная гипертензия и СД. Некоторые сопутствующие заболевания, включая хроническое обструктивное заболевание легких и СД, могут эффективно лечиться в случае, если они своевременно диагностированы [37, 38]. Нельзя пренебрегать и фактами, свидетельствующими о наличии у пациента депрессии, поскольку последняя не только ухудшает качество жизни пациентов, но и снижает приверженность к терапии СН [39].

Шкала депрессии Бека и шкала кардиологической депрессии (Cardiac Depression Scale) формально валидированы как надежные инструменты для оценки депрессии у пациентов с СН [40].

В контексте оптимизации управления СН перед началом противоопухолевой терапии рекомендуется провести повторную оценку состояния пациента и определить основную причину СН. Детальная базовая оценка, основанная на результатах электрокардиографии (ЭКГ), изучении кардиологических биомаркеров и использовании визуализационных методик, может помочь в определении тактики лечения. При СН ишемического характера может потребоваться проведение нагрузочных тестов; в отдельных случаях – миокардиальной сцинтиграфии, но, как правило, более предпочтительна стресс-эхокардиография, чтобы избежать облучения. Если причиной СН является клапанная болезнь сердца, нужно оценить степень клапанного стеноза или регургитации; рекомендуется междисциплинарное обсуждение относительно того, каким образом пациент будет получать противоопухолевую терапию [41-43].

Время, необходимое для достижения максимальных доз ИАПФ и β -блокаторов у пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ, а также выбор современных методов лечения злокачественного образования также являются предметом обсуждения кардиологов и онкологов. Стратегию быстрого титрования доз необходимо рассматривать с осторожностью, если лечение рака не может быть отложено по прогностическим причинам. Однако сегодня нет данных, подтверждающих, что врачи сталкиваются с этими проблемами, поэтому необходимы дополнительные

исследования для заполнения существующих пробелов в наших знаниях.

Ведение пациентов с СН во время противоопухолевой терапии

Настоятельно рекомендуется регулярный сердечно-сосудистый мониторинг пациентов с СН, получающих противоопухолевое лечение. Это необходимо для выявления ранних признаков декомпенсации или кардиотоксичности с последующим введением дополнительных мероприятий и при необходимости прекращения терапии рака. Также может потребоваться более частый мониторинг с использованием визуализирующих методов и биомаркеров, таких как натрий-уретические пептиды [44]. Особое внимание следует уделять конкретным сердечно-сосудистым побочным эффектам онкологических препаратов, например гипертензии или ишемии у пациентов, получающих ингибиторы тирозинкиназы [45]. Применение многих системных противоопухолевых препаратов (как кардиотоксичных, так и некардиотоксичных) часто требует большого количества сопутствующей внутривенной жидкости для минимизации нефротоксичности.

Следует проявлять особую осторожность у пациентов с СН, склонных к задержке жидкости. По возможности общий объем вводимого противоопухолевого препарата должен быть уменьшен, время инфузии пролонгировано, а диуретики следует добавить для улучшения диуреза и снижения риска перегрузки. Клиническое наблюдение должно также включать оценку кардиальных имплантируемых электронных устройств (КИЭУ) до и после лучевой терапии из-за риска дисфункции или повреждения рассеянной радиацией [46]. Следует избегать прямого облучения КИЭУ, при этом предполагаемая суммарная доза КИЭУ должна быть ограничена. Мониторинг ЭКГ должен быть доступен во время сеансов лучевой терапии пациентов с кардиостимулятором. Кардиографическая визуализация необходима после облучения груди, например при лимфоме или РМЖ [47]. В то же время осведомленность о возможных проблемах при применении противоопухолевых препаратов у пациентов с СН не должна приводить к врачебной инертности или отказу от спасающих жизнь лекарственных средств. Последствия такой позиции были продемонстрированы при наблюдении более 5 тыс. пациентов с локальным колоректальным раком, среди которых больные с СН на 50% реже получали адьювантную химиотерапию, чем те, у которых СН не было. В этом исследовании у больных, получавших химиотерапию, уровень выживаемости был выше в обеих подгруппах – с и без СН [48].

Риски, сопряженные со снижением доз или отказом от лекарственных средств, применяемых при СН

Опыт показывает, что сложное лечение СН часто упрощается путем уменьшения доз или даже прекращения приема лекарственных средств из-за ухудшения состояния здоровья на фоне применения противоопухолевых препаратов. Существует несколько объяснений этой тактики: гипотония, истощение электролитов и острое ухудшение функции почек, вызванное рвотой и/или диареей у пациентов с манифестацией рака или получающих химиотерапию.

Безопасность спиронолактона при гормонально-чувствительных злокачественных новообразованиях не была четко установлена,

поэтому у таких пациентов разумной альтернативой является эплеренон [49].

Фибрилляция предсердий (ФП) – распространенное осложнение СН [50], а также кардиотоксической химиотерапии, что следует учитывать при появлении симптомов декомпенсации. Прямые пероральные антикоагулянты рекомендуются для профилактики артериальной тромбоэмболии, связанной с ФП, с учетом более благоприятного профиля польза/риск по сравнению с варфарином [51]. Это справедливо для пациентов с СН, у которых эффективность применения антикоагулянтов сопоставима или превосходит таковую варфарина при лучшем профиле безопасности [52]. У пациентов с СН и онкологическим заболеванием также существует значительный риск тромбоза глубоких вен, эмболии легочной артерии и тромбоза, связанного с центральным венозным катетером, который в совокупности определяется как венозная тромбоэмболия. В этом контексте долгосрочная безопасность и эффективность прямых пероральных антикоагулянтов остаются неизвестными и в настоящее время изучаются в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. До получения результатов этих исследований низкомолекулярный гепарин остается предпочтительным лекарственным средством для профилактики и лечения ассоциированной с раком венозной тромбоэмболии [53]. Кроме того, вызывают озабоченность последствия возможного взаимодействия прямых антикоагулянтов и противоопухолевых препаратов, поскольку пациенты, принимающие последние, не были включены ни в клинические испытания, ни в наблюдательные реестры [53].

Использование современных инструментов и методов лечения

При СН и онкопатологии имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) может быть противопоказана. Сегодня эта возможность является темой для дискуссий, в результате которых будет сделан вывод, будет ли полезна пациентам ИКД в качестве метода первичной профилактики [54].

Иммуносупрессия после трансплантации также представляет риск в плане развития рецидива злокачественных новообразований [55]. Наличие онкопатологии в анамнезе не обязательно служит препятствием для кардиальной трансплантации [56, 57]. И напротив, текущая малигнизация, в отличие от локализованного немеланомного рака кожи, служит абсолютным противопоказанием для применения указанного метода [57].

Выводы и пробелы в знаниях

Диагностика рака не является обычным событием у пациентов с СН и влечет за собой важные последствия с точки зрения исходов заболеваний и результатов сердечно-сосудистого и противоопухолевого лечения. Тесное сотрудничество между кардиологами и онкологами имеет огромное значение при ведении таких пациентов.

Научные доказательства, на которых могут основываться клинические решения, весьма ограничены, однако эпидемиологические данные показывают, что проблема возникновения рака при СН приобретает все большую актуальность и все большее распространение вследствие старения мировой популяции и увеличения выживаемости после инфаркта и онкологического заболевания. Для изучения эффектов анти-ЭФР2-препаратов у пациентов с умеренно сниженной сердечной функцией

было организовано исследование SAFE-HEaRt [58]. Для уточнения пороговых значений, при которых лечение онкопатологии не следует назначать пациентам с уже существующей СН, необходима разработка оптимальных кардиопротекторных и эпиднадзорных стратегий.

Литература

1. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur. J. Heart Fail. 2016; 18: 891-975.
2. Christ M., Stork S., Dorr M., Heppner H.J., Muller C., et al. Germany Project. Heart failure epidemiology 2000-2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. Eur. J. Heart Fail. 2016; 18: 1009-1018.
3. Hasin T., Gerber Y., McNallan S.M., Weston S.A., et al. Patients with heart failure have an increased risk of incident cancer. J. Am. Coll. Cardiol. 2013; 62: 881-886.
4. Hasin T., Gerber Y., Weston S.A., Jiang R., et al. Heart failure after myocardial infarction is associated with increased risk of cancer. J. Am. Coll. Cardiol. 2016; 68: 265-271.
5. Banke A., Schou M., Videbaek L., Moller J.E., et al. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. Eur. J. Heart Fail. 2016; 18: 260-266.
6. Mentz R.J., Kelly J.P., von Lueder T.G., et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 64: 2281-2293.
7. O'Leary N., Murphy N.F., O'Loughlin C., Tiernan E., et al. A comparative study of the palliative care needs of heart failure and cancer patients. Eur. J. Heart Fail. 2009; 11: 406-412.
8. Thavendiranathan P., Nolan M.T. An emerging epidemic: cancer and heart failure. Clin. Sci. (Lond.) 2017; 131: 113-121.
9. Farmakis D., Stafylas P., Giamouzis G., Maniadaakis N., Parisis J. The medical and socioeconomic burden of heart failure: a comparative delineation with cancer. Int. J. Cardiol. 2016; 203: 279-281.
10. Le C.P., Nowell C.J., Kim-Fuchs C., Botteri E. Chronic stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumour cell dissemination. Nat. Commun. 2016; 7: 10634.
11. Egami K., Murohara T., Shimada T., Sasaki K., et al. Role of host angiotensin II type 1 receptor in tumor angiogenesis and growth. J. Clin. Invest. 2003; 112: 67-75.
12. Sipahi I., Debanne S.M., Rowland D.Y., Simon D.I., Fang J.C. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2010; 11: 627-636.
13. Biggar R.J., Andersen E.W., Kroman N., Wohlfahrt J., Melbye M. Breast cancer in women using digoxin: tumor characteristics and relapse risk. Breast Cancer Res. 2013; 15: R13.
14. Bangalore S., Kumar S., Kjeldsen S.E., et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. Lancet Oncol. 2011; 12: 65-82.
15. Couraud S., Dell'Aniello S., Bouganim N., Azoulay L. Cardiac glycosides and the risk of breast cancer in women with chronic heart failure and supraventricular arrhythmia. Breast Cancer Res. Treat. 2014; 146: 619-626.
16. Wuerzner G., Burnier M., Waeber B. Critical review of cancer risk associated with angiotensin receptor blocker therapy. Vasc. Health Risk Manag. 2011; 7: 741-747.
17. McKay R.R., Rodriguez G.E., Lin X., Kaymakcalan M.D., et al. Angiotensin system inhibitors and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma. Clin. Cancer Res. 2015; 21: 2471-2479.
18. Coelho M., Soares-Silva C., Brandao D., et al. Beta-adrenergic modulation of cancer cell proliferation: available evidence and clinical perspectives. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2017; 143: 275-291.
19. Sosa-Shah P., Tocchetti C.G., Gupta M., Rainer P.P., et al. Bidirectional cross-regulation between ErbB2 and beta-adrenergic signalling pathways. Cardiovasc. Res. 2016; 109: 358-373.
20. Barron T.I., Connolly R.M., Sharp L., Bennett K., Visvanathan K. Beta-blockers and breast cancer mortality: a population-based study. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 2635-2644.
21. Mei Z., Liang M., Li L., Zhang Y., et al. Effects of statins on cancer mortality and progression: a systematic review and meta-analysis of 95 cohorts including 1,111,407 individuals. Int. J. Cancer 2017; 140: 1068-1081.
22. Mamas M.A., Sperrin M., Watson M.C., Coutts A., et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. Eur. J. Heart Fail. 2017; 19: 1095-1104.

Продолжение на стр. 54.

Рак у пацієнтів з серцевою недостатністю: існуючі факти та прогалини в знаннях

Продолжение. Начало на стр. 52.

23. Omersa D., Farkas J., Erzen I., Lainscak M. National trends in heart failure hospitalization rates in Slovenia 2004-2012. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18: 1321-1328.
24. Cramer L., Hildebrandt B., Kung T., Wichmann K., et al. Cardiovascular function and predictors of exercise capacity in patients with colorectal cancer. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 1310-1319.
25. Farmakis D., Parisis J., Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 945-953.
26. Anker M.S., Ebner N., Hildebrandt B., Springer J., et al. Resting heart rate is an independent predictor of death in patients with colorectal, pancreatic, and non-small cell lung cancer: results of a prospective cardiovascular long-term study. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18: 1524-1534.
27. Kravchenko J., Berry M., Arbeev K., et al. Cardiovascular comorbidities and survival of lung cancer patients: Medicare data based analysis. *Lung Cancer* 2015; 88: 85-93.
28. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D., et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19: 9-42.
29. Bloom M.W., Hamo C.E., Cardinale D., et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: part 1: definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. *Circ. Heart Fail.* 2016; 9: e002661.
30. Mercurio V., Pirozzi F., Lazzarini E., et al. Models of heart failure based on the cardiotoxicity of anticancer drugs. *J. Card. Fail.* 2016; 22: 449-458.
31. Di Lisi D., Madonna R., Zito C., Bronte E., Badalamenti G., et al. Anticancer therapy-induced vascular toxicity: VEGF inhibition and beyond. *Int. J. Cardiol.* 2017; 227: 11-17.
32. Bosco C., Bosnyak Z., Malmberg A., Adolfsson J., Keating N.L., Van Hemelrijck M. Quantifying observational evidence for risk of fatal and non-fatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur. Urol.* 2015; 68: 386-396.
33. Martin-Merino E., Johansson S., Morris T., Garcia Rodriguez L.A. Androgen deprivation therapy and the risk of coronary heart disease and heart failure in patients with prostate cancer: a nested case-control study in UK primary care. *Drug Saf.* 2011; 34: 1061-1077.
34. Boekhout A.H., Gietema J.A., Milojkovic Kerklan B., van Werkhoven E.D., et al. Angiotensin II-receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2016; 2: 1030-1037.
35. Gulati G., Heck S.L., Ree A.H., Hoffmann P., et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2x2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 1671-1680.
36. Spallarossa P., Garibaldi S., Altieri P., et al. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2004; 37: 837-846.
37. Canepa M., Temporelli P.L., Rossi A., et al. GISSI-HF Investigators. Prevalence and prognostic impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-HF trial. *Cardiology*, 2017; 136: 128-137.
38. Canepa M., Straburzynska-Migaj E., Drozd J., Fernandez-Vivancos C., Pinilla J.M.G., Nyolczas N., Temporelli P.L., Mebazaa A., Lainscak M., Laroche C., Maggioni A.P., Piepoli M.F., Coats A.J., Ferrari R., Tavazzi L.; ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Characteristics, treatments and 1-year prognosis of hospitalized and ambulatory heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2017 Sep 26. <https://doi.org/10.1002/ejhf.964>.
39. Ghosh R.K., Ball S., Prasad V., Gupta A. Depression in heart failure: intricate relationship, pathophysiology and most updated evidence of interventions from recent clinical studies. *Int. J. Cardiol.* 2016; 224: 170-177.
40. Freedland K.E., Carney R.M., Rich M.W. Cognitive behavior therapy for depression and self-care in heart failure patients: a randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* 2015; 175: 1773-1782.
41. Lancellotti P., Pellikka P.A., Budts W., et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, 2016; 17: 1191-1229.
42. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 1102-1111.
43. Lund L.H., Braunschweig F., Benson L., Stahlberg M., et al. Association between demographic, organizational, clinical, and socio-economic characteristics and underutilization of cardiac resynchronization therapy: results from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19: 1270-1279.
44. Lenihan D.J., Stevens P.L., Massey M., Plana J.C., et al. The utility of point-of-care biomarkers to detect cardiotoxicity during anthracycline chemotherapy: a feasibility study. *J. Card. Fail.* 2016; 22: 433-438.
45. Schmidinger M., Bergler-Klein J. Therapy management of cardiovascular adverse events in the context of targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Int. J. Urol.* 2012; 19: 796-804.
46. Viganego F., Singh R., Fradley M.G. Arrhythmias and other electrophysiology issues in cancer patients receiving chemotherapy or radiation. *Curr. Cardiol. Rep.* 2016; 18: 52.
47. Lancellotti P., Nkomo V.T., Badano L.P., Bergler-Klein J., et al. European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance; American Society of Nuclear Cardiology; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, 2013; 14: 721-740.
48. Gross C.P., McAvay G.J., Guo Z., Tinetti M.E. The impact of chronic illnesses on the use and effectiveness of adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Cancer*, 2007; 109: 2410-2419.
49. Lothar A., Bergemann S., Kowalski J., Huck M., et al. Inhibition of the cardiac myocyte mineralocorticoid receptor ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc. Res.* 2018; 114: 282-290.
50. Santhanakrishnan R., Wang N., Larson M.G., et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*, 2016; 133: 484-492.
51. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2893-2962.
52. Savarese G., Giugliano R.P., Rosano G.M., et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail.* 2016; 4: 870-880.
53. Farge D., Bounameaux H., Brenner B., et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2016; 17: e452-466.
54. Ruwald A.C., Vinther M., Gislason G.H., et al. The impact of co-morbidity burden on appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy and all-cause mortality: insight from Danish nationwide clinical registers. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19: 377-386.
55. Sigurdardottir V., Bjortuft O., Eiskjaer H., Ekmechag B., et al. Long-term follow-up of lung and heart transplant recipients with pre-transplant malignancies. *J. Heart Lung Transplant*, 2012; 31: 1276-1280.
56. Feldman D., Pamboukian S.V., Teuteberg J.J., Birks E., et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J. Heart Lung Transplant*, 2013; 32: 157-187.
57. Banner N.R., Bonser R.S., Clark A.L., et al. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart*, 2011; 97: 1520-1527.
58. Lynce F., Barac A., Tan M.T., Asch F.M., et al. SAFE-HEaRT: rationale and design of a pilot study investigating cardiac safety of HER2 targeted therapy in patients with HER2-positive breast cancer and reduced left ventricular function. *Oncologist*, 2017; 22: 518-525.

Статья подготовлена по материалам обзора
P. Ameri, M. Canepa et al.
European Journal of Heart Failure (2018).
doi: 10.1002/ejhf.1165

Підготувала **Александра Демецка**



Здоров'я України[®] МІДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ [®]

На нашому сайті
www.health-ua.com

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



Оригинальные и генерические лекарства в кардиологии: актуальные вопросы взаимозаменяемости препаратов бисопролола

Современную фармакотерапию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) невозможно представить без β -адреноблокаторов (БАБ). Войдя в клиническую практику в начале 1960-х годов, БАБ до сих пор остаются фундаментом лекарственной терапии таких тяжелых и социально значимых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

За более чем полувековую историю клинического применения в этой группе препаратов появились более эффективные и безопасные лекарства – селективные блокаторы β_1 -адренорецепторов. Благодаря высокой селективности в отношении β_1 -адренорецепторов миокарда они обладают более благоприятной переносимостью при длительном применении и убедительной доказательной базой в аспекте долгосрочного прогноза жизни при лечении АГ, ИБС и ХСН.

Одним из представителей кардиоселективных БАБ является бисопролол. С учетом мощной доказательной базы эффективности и безопасности применения в качестве средства для лечения ИБС, ХСН, АГ и аритмий бисопролол входит в Перечень важнейших лекарств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и занимает достойное место в арсенале лечебных средств каждого кардиолога и семейного врача.

Как фармакологически активная субстанция бисопролол был запатентован в 1976 г., а спустя 10 лет, в 1986-м, был одобрен для медицинского использования. Особенности фармакодинамики и фармакокинетики бисопролола (выраженная кардиоселективность, возможность применения у коморбидных пациентов, высокая биодоступность, отсутствие значимых лекарственных взаимодействий, двойной механизм элиминации) и положительный опыт клинического применения оригинального препарата способствовали появлению на фармацевтическом рынке многочисленных копий. Начиная с 2002 г. количество генериков бисопролола постоянно увеличивается. Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) рекомендует к применению 16 лекарственных препаратов (ЛП) бисопролола от 8 производителей. В Украине бисопролол доступен под 29 торговыми наименованиями (ТН), которым соответствует 70 ЛП (20 – отечественных и 50 – зарубежного производства), из них 48 представлены в последнем выпуске Государственного формуляра лекарственных средств. Такое количество аналогов, содержащих одно и то же действующее вещество, чрезвычайно усложняет задачу выбора оптимального препарата для конкретного больного. Как у врача, так и у пациента возникает закономерный вопрос: чем различаются эти препараты? Есть ли между ними отличия в эффективности и безопасности или разница только в цене?

Безусловно, определенные различия имеются. **Конкор – оригинальный препарат бисопролола.** Все остальные – генерические копии. Чтобы сделать обоснованный выбор между оригинальным препаратом и его копиями, врач должен четко понимать различия между ними. Начнем с определения.

Согласно нормативным документам Министерства здравоохранения (МЗ) Украины, оригинальный (инновационный) ЛП – препарат, впервые в мире зарегистрированный на основе полной документации, касающейся его эффективности, безопасности и качества (полного регистрационного досье).

Генерический лекарственный препарат (генерик) – ЛП, который имеет тот же количественный и качественный состав действующих веществ (ДВ) и ту же лекарственную форму, что и референтный препарат, и взаимозаменяемость которого с референтным препаратом доказана соответствующими исследованиями. Различные соли, простые и сложные эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные ДВ считаются одним и тем же ДВ при условии, что они существенно не отличаются с точки зрения безопасности и эффективности. Различные лекарственные формы орального применения с немедленным высвобождением ДВ считаются одной и той же лекарственной формой. Эти определения полностью согласуются с международными документами – положениями ВОЗ, FDA, законодательством других стран. Наличие полного комплекса доклинических (in vitro и in vivo на лабораторных животных) и клинических (на здоровых добровольцах и различных контингентах пациентов) исследований – основное отличие оригинального бисопролола (препарат Конкор).

Клинико-фармакологические особенности бисопролола, его эффективность и безопасность применения изучены в 72 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) II и III фазы. В настоящее время проводится еще 11 РКИ IV фазы (углубленное пострегистрационное исследование препарата). Все эти исследования проведены с использованием оригинального препарата Конкор. Безопасность применения и переносимость бисопролола после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), сахарным диабетом (СД), идиопатической легочной гипертензией изучались с применением конкретного препарата Конкор. Также именно на Конкоре показан благоприятный профиль метаболической безопасности бисопролола, изучены особенности фармакокинетики взаимодействия бисопролола и розувастатина, доказано отсутствие влияния на сексуальную функцию у мужчин.

Для генерических ЛП действующим законодательством (как украинским, так и международным) проведение доклинических и клинических пред- и пострегистрационных исследований не требуется. Это позволяет существенно снизить затраты на создание генерических копий. Таким образом, доказательная база эффективности и безопасности бисопролола – это доказательная база Конкора, которая не может быть автоматически перенесена на любой из его генериков.

Для регистрации на фармацевтическом рынке генерики должны подтвердить фармацевтическую, биологическую и терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату. Остановимся немного подробнее на моментах, которые могут влиять на эффективность и безопасность воспроизведенных лекарств.

Фармацевтическая эквивалентность

Фармацевтическая эквивалентность предполагает, что оригинальный и генерический препараты содержат одно и то же ДВ в одинаковом количестве. Не требуется, а соответственно, не определяется

эквивалентность изомерного состава ДВ в оригинальных препаратах и генериках, хотя явление изомерии – внутримолекулярное изменение структуры химического вещества при сохранении постоянства его состава – имеет большое значение для фармакологической активности.

Хорошо известно, что молекулы лекарственных веществ взаимодействуют с четко определенными, специфическими именно для этого лекарственного вещества биомолекулами организма человека. При этом для взаимодействия необходимо полное структурное соответствие («подходят, как ключ к замку»).

Изомеры одного и того же ДВ за счет различной пространственной структуры обладают неодинаковым сродством к соответствующим молекулам организма человека («ключ не соответствует замку») и, как следствие, оказывают неодинаковое терапевтическое воздействие, обладают различной эффективностью и безопасностью.

Это положение особенно важно для лекарственных средств медиаторного действия, к которым относится БАБ бисопролол. Специфичность активного центра β -рецептора в отношении стереоизомеров блокаторов – его важнейшая биологическая характеристика. Общей закономерностью фармакологических свойств БАБ является различная фармакологическая активность их изомеров – (S)-изомеры по β -блокирующим свойствам, как правило, в 50-100 раз превосходят (R)-формы, а так называемые неспецифические свойства (например, внутренняя симпатомиметическая активность) свойственна (R)-стереоизомеру. Следует подчеркнуть, что у молекулы бисопролола, как у всех БАБ, существует несколько стереохимических изомеров, которые имеют различия как в фармакодинамике, так и в метаболизме в организме человека.

Не менее значимо в процессе создания лекарств и явление полиморфизма кристаллов. Полиморфизм – это способность веществ существовать в разных кристаллических структурах. Классический пример полиморфизма – углерод, который имеет две полиморфные модификации: кубическую (алмаз) и гексагональную (графит). **На сегодня явление полиморфизма показано для более чем 80% фармацевтических субстанций, в том числе для бисопролола.** Каждая из известных модификаций является стойкой и образуется при соответствующих термодинамических условиях в процессе синтеза действующей субстанции, а в дальнейшем в процессе производства таблетированной лекарственной формы.

Вклад явления оптической изомерии и полиморфизма в терапевтическую неэквивалентность генериков весьма значителен. Разные производители в зависимости от способа синтеза получают ДВ бисопролола в виде смеси с различным соотношением изомеров. Вполне вероятно, что это может влиять на фармакологическую активность произведенных на их основе ЛП. Способ и условия синтеза ДВ, а также технология производства таблетированной лекарственной формы оказывают принципиальное влияние на кристаллическую структуру ДВ.



Н.В. Бездетко

Молекула оригинального препарата **Конкор** состоит из (S)- и (R)-изомеров в строго определенных пропорциях, имеет строго определенную кристаллическую структуру. Именно с этой точки зрения становится понятным, почему доказанной высокой кардиоселективностью и безопасностью обладает только оригинальный препарат бисопролола.

Отличия в способе синтеза ДВ могут также приводить к получению медикамента, обладающего более высоким, чем в оригинальном препарате, содержанием продуктов деградации и технологических примесей.

Генерическим препаратам разрешается отличаться от оригинальных ЛП составом вспомогательных компонентов (ВК), хотя эти вещества могут оказать существенное влияние на фармакологическую активность готового лекарственного средства. От ВК зависят необходимая твердость и прочность, растворимость, время высвобождения, стабильность ДВ при хранении. Многие ВК производят химическим путем, поэтому, как и любые другие синтезируемые вещества, они могут содержать примеси, образовавшиеся в процессе производства, транспортировки, хранения, а также перешедшие в готовый продукт из сырья и материалов. Уровень таких примесей может существенно различаться. Таким образом, изменения в составе ВК способны повлиять на биодоступность ДВ, стабильность препарата при хранении, частоту нежелательных побочных реакций, развитие проявлений аллергии. В таблетке Конкора ВК составляют более 98% от состава. С учетом этого факта важность состава ВК в генериках бисопролола становится очевидной.

Биологическая эквивалентность

Биологическая эквивалентность предусматривает, что фармацевтически эквивалентные препараты имеют сравнимую биодоступность – скорость и степень всасывания ДВ в системный кровоток. Биоэквивалентность устанавливается в экспериментальных исследованиях с участием ограниченного количества здоровых добровольцев. При этом по регламенту ВОЗ и ЕС допускается различие в показателях биодоступности оригинального препарата и его генерика в пределах 20% (соответственно, разница между отдельными препаратами может достигать 40%). Оценка биоэквивалентности является достаточно сложным и дорогостоящим исследованием, поэтому далеко не для всех генерических препаратов бисопролола она проводилась.

Доказанная биоэквивалентность генерика оригиналу с высокой степенью вероятности позволяет предполагать, но не гарантирует равную терапевтическую эквивалентность. **Биоэквивалентность**

изучается в исследованиях с участием здоровых добровольцев при однократном введении максимальной терапевтической дозы. У пациентов с хроническими заболеваниями, особенно с ССЗ, на показатели биодоступности (а значит, и на активную дозу препарата в общем кровотоке) могут влиять многочисленные факторы.

Терапевтическая эквивалентность

Терапевтическая эквивалентность — равная клиническая эффективность и безопасность ЛП, содержащих одно и то же ДВ, — устанавливается при проведении прямых сравнительных клинических исследований.

В США и ЕС по результатам таких исследований генерикам, показавшим терапевтическую эквивалентность с оригиналом, присваивается код А. Генерики, которые по разным причинам в данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными оригинальным препаратам, имеют код В. Генерики с кодом А признаются взаимозаменяемыми препаратами и вносятся в специальный справочник, известный как «Оранжевая книга». В настоящее время в справочнике FDA соответствующий код имеют только 7 препаратов бисопролола, более половины которых не зарегистрированы в Украине. В Украине в настоящее время существует аналог «Оранжевой книги» — «Довідник еквівалентності лікарських засобів». Это первое в Украине издание, которое на основании документации, поданной в Фармцентр МЗ, информирует о том, для каких генерических ЛП, представленных на отечественном фармацевтическом рынке, доказана биоэквивалентность оригиналу.

Фармакоэкономические аспекты генерической замены

Основное и единственное преимущество генерических препаратов перед оригинальными — более низкая цена. Однако цена препарата — это не одно и то же, что цена курса лечения. Более дешевые генерики могут отличаться от оригинального ЛП по клинической эффективности (многочисленные причины этого описаны выше). Для достижения необходимого терапевтического эффекта приходится увеличивать дозу генерика, что, в свою очередь, сказывается на стоимости терапии. Это положение подтверждается рядом клинических исследований.

В исследовании С. Н. Толпыгиной и С. Ю. Марцевича проводилось сравнение терапевтической эффективности и затрат на лечение оригинальным бисопрололом Конкор и одним из его генериков. При одинаковой переносимости препаратов Конкор проявил большую клиническую эффективность: через 2 нед терапии в группе Конкора целевого уровня артериального давления (АД) достигли 62% больных, тогда как в группе генерика — лишь 43%; через 6 нед — 84 и 62% соответственно. Для достижения равного эффекта дозу генерика пришлось увеличить в 1,2 раза, 35% пациентов для должного гипотензивного эффекта был добавлен второй препарат (в группе Конкора — только 13%). В итоге суммарные затраты на обеспечение эквивалентного гипотензивного эффекта при применении Конкора оказались ниже по сравнению с использованием его генерических копий.

Сравнительный фармакоэкономический анализ применения в течение 6 нед оригинального бисопролола (Конкор) и двух его генериков у пациентов с ИБС проведен Е. И. Тарловской и Т. И. Чудиновских. Установлено, что Конкор значительно превосходит генерические препараты по пульс-урежающему эффекту. Средняя доза Конкора для достижения целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) была достоверно меньше, чем генериков, за счет чего фармакотерапия оригинальным бисопрололом оказалась экономически более выгодной.

Н. Ю. Григорьева и соавт. провели сравнение клинической эффективности оригинального бисопролола и генерического ЛП у больных стабильной стенокардией в сочетании с ХОЗЛ. Результаты исследования показали, что целевой диапазон ЧСС и улучшение функции эндотелия достигаются только при назначении оригинального бисопролола (Конкор). Генерический препарат не оказывал влияния на функцию эндотелия: отсутствовали значимые изменения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), а также концентрации в сыворотке метаболитов оксида азота. Через 12 нед у пациентов, принимавших Конкор, показатели функции внешнего дыхания (ФВД) не изменились, что обусловлено доказанной высокой кардиоселективностью (1:75) оригинального бисопролола. У обследованных, принимавших генерик бисопролола, через 12 нед зарегистрировано статистически значимое ухудшение показателей ФВД.

В продолжение данного исследования Н. Ю. Григорьевой и соавт. проводилась сравнительная оценка терапевтической эквивалентности Конкора и трех его генериков. Показано, что Конкор оказывал более выраженное действие на ЧСС и показатель ЭЗВД по сравнению с генериками ($p < 0,001$). Снижение уровня окислительного стресса было зарегистрировано только в группе больных, принимавших оригинальный бисопролол ($p < 0,001$). На основании полученных результатов авторы рекомендуют с целью предупреждения развития нарушенной бронхиальной проходимости больным ИБС, имеющим сопутствующее ХОЗЛ, назначать оригинальный бисопролол.

Все вышеизложенное свидетельствует, что оригинальные и генерические препараты не являются полностью идентичными и переносить данные об эффективности и безопасности оригинальных препаратов

на их генерические копии можно только при наличии соответствующих сравнительных исследований.

Результаты приведенных выше работ позволяют утверждать, что оригинальный бисопролол Конкор в отличие от генериков обеспечивает пациентам с ССЗ эффективную кардио- и вазопротекцию, контроль ЧСС и АД, высокую безопасность применения, доказанную в многочисленных РКИ. Экономия средств при замене оригинального бисопролола на генерик может оказаться кажущейся за счет увеличения дозы препарата, необходимости назначения дополнительных лекарственных средств для достижения целей терапии.

Список литературы находится в редакции.

UA-CONC-PUB-082018-006

RUS-CIS/CONCO/0818/0063



Конкор® Конкор Кор®

Бисопрололу 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 бисопрололу 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 β₁-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 оміління кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, астения, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. н. 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 інструкції 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 Кор. 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.

RUS-CIS/CONCO/0818/0010

ТОВ Фарма Старт | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
 Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK

acino

Швейцарські стандарти якості

Дона[®]
Глюкозамин сульфат

Єдинственный глюкозамин, ефективність якого в ліченні остеоартриту доказана клінічними дослідженнями¹

Дона – патентований кристалічний глюкозамин сульфат (пКГС), стабільне сполучення²



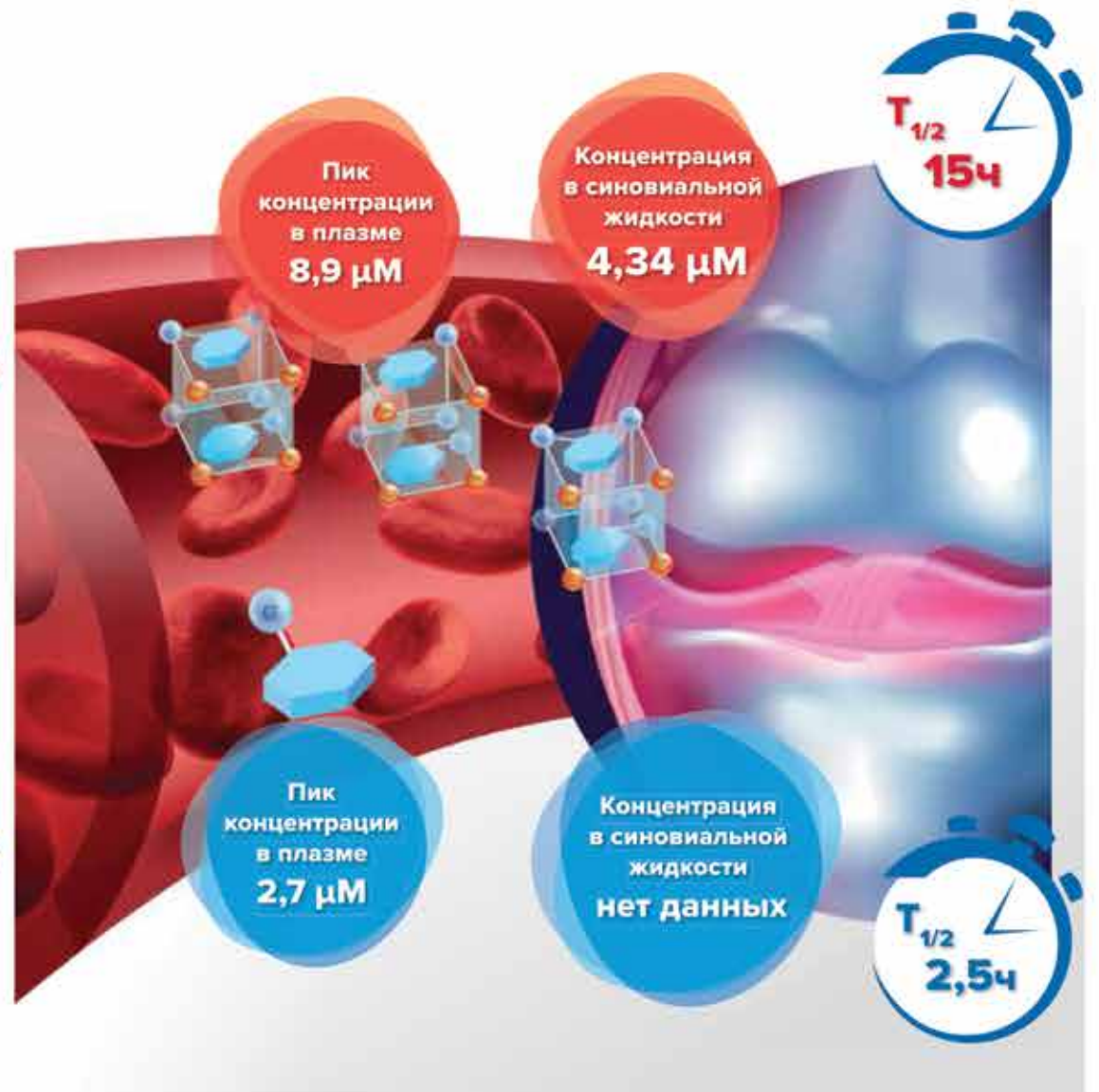
1500 мг



Глюкозамин сульфат нестабільне сполучення

1500 мг

Глюкозамин гідрохлорид³



Тільки пКГС досягає ефективної концентрації і має необхідний період полувиведення



ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДОНА[®] (DONA[®])

Склад: діюча речовина: 1 саше містить кристалічного глюкозаміну сульфату 1884 мг, еквівалентного 1500 мг глюкозаміну сульфату та натрію хлориду 384 мг; **Лікарська форма.** Порошок для орального розчину. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A X05. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Роттафарм Лтд., Ірландія. Р.П № UA/0878/01/01 від 03.07.2014

Склад: діюча речовина: 2 мл розчину (ампула А) містить кристалічного глюкозаміну сульфату 502,5 мг; еквівалентного глюкозаміну сульфату 400 мг, та натрію хлориду 102,5 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A X05. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Біологічі Італія Лабораторізі С.р.л. Р.П №UA/4178/01/01 від 04.12.2015

Для докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ.

Література. 1. Roman-Bias J.A., Castaneda S., Largo R., Herrero-Beaumont G. Glucosamine sulfate for knee osteoarthritis: science and evidence-based use. *Therapy*. 2010, Nov;7(6):591-604. 2. Persiani S., Roda E., Rovati L.C., Locatelli M., Giacovelli G., Roda A. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Dec;13(12):1041-9. 3. Jackson C.G., Pivaas A.H., Sandy J.D., Hua C., Kim-Rolands S., Barnhill J.G., Harris C.L., Clegg D.O. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Mar;18(3):297-302.

Базисная терапия остеоартрита: от исследований к практическим рекомендациям

По материалам научно-практической конференции Ассоциации ревматологов Украины
«Родственные группы системных заболеваний соединительной ткани: определение статуса и менеджмент
на основе международных стандартов» (22-23 марта, г. Киев)

Одной из важных тем конференции стали стандарты лечения остеоартрита (ОА) – самого распространенного заболевания суставов в стареющей популяции.



Руководитель центра ревматологии клинической больницы «Феофания» Государственного управления делами (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Ирина Юрьевна Головач представила современный взгляд на применение симптоматических препаратов медленного действия (SYSADOA) при ОА с позиций доказательной медицины.

Взгляды на патогенез ОА претерпели эволюцию от упрощенного представления о дегенеративно-дистрофическом заболевании суставов в 1980-х гг. («остеоартроз») до окончательного перехода к термину «остеоартрит» на рубеже тысячелетий и формирования концепции гетерогенного заболевания с различными патогенетическими путями и клиническими фенотипами. В зависимости от преобладающего поражения определенных тканей – костной, хрящевой, синовиальной оболочки, связок и мышц – выделяют воспалительный, кость-опосредованный, хрящ-опосредованный, травматический фенотипы ОА, на основании которых предлагается персонализировать терапию (S. Castaneda et al., 2013; A. Mobasheri et al., 2016; M.A. Carsdal et al., 2016). Вместе с тем врачи по-прежнему нуждаются в четких рекомендациях, основанных на данных доказательной медицины.

Наиболее влиятельные рекомендации по лечению пациентов с ОА на основе анализа доказательной базы составлены экспертами Европейской противоревматической лиги (EULAR), Американской коллегии ревматологов (ACR), Международного общества по изучению ОА (OARSI), Национального института совершенствования клинической практики Великобритании (NICE). Их общим недостатком является отсутствие однозначности в оценке клинической пользы и приоритетности применения тех или иных средств терапии. С учетом предыдущего опыта экспертами Европейского общества по изучению клинических и экономических аспектов остеопороза и ОА (ESCEO) был разработан алгоритм последовательного наращивания интенсивности консервативной терапии коленного ОА с обоснованием выбора конкретных средств и препаратов на каждом из шагов ведения пациента (O. Bruyere et al., 2014). В 2016 г. алгоритм был обновлен и еще больше упрощен.

Алгоритм ESCEO для пациентов с ОА коленного сустава на первом этапе рекомендует раннее и постоянное использование SYSADOA с присоединением краткосрочного обезболивания парацетамолом по мере необходимости. При недостаточной эффективности следует применить сначала топические нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), и только на втором этапе терапии эксперты ESCEO рекомендуют начинать интермиттирующий прием пероральных НПВП.

Отношение профильных ревматологических ассоциаций к SYSADOA неоднозначно: от одобрения их применения у всех пациентов (EULAR, 2003) до условной рекомендации не использовать их для терапии ОА (ACR, 2012). Решение экспертов ESCEO поставить SYSADOA в основу фармакотерапии ОА коленных суставов впервые получило подробное обоснование. Из всех SYSADOA эксперты рекомендуют патентованный кристаллический глюкозамин сульфат (КГС) и рецептурный хондроитин-сульфат для средне- и долгосрочного контроля медленно прогрессирующих симптомов ОА. Выбор в пользу этих молекул не случаен. Эксперты ESCEO настаивают на том, что не все формы глюкозамина обеспечивают эквивалентный терапевтический эффект. Компанией «Роттафарм» была разработана и запатентована технология получения КГС, который характеризуется высокой стабильностью. КГС создает терапевтическую концентрацию глюкозамина в плазме крови (8,9 мкмоль) и в синовиальной жидкости (4,34 мкмоль) при пероральном приеме в дозе 1500 мг, а также обладает достаточным для терапевтического действия периодом полувыведения – 15 ч. На сегодня это единственная форма глюкозамина с точно установленными параметрами фармакокинетики. Клинические исследования и метаанализы высокого методологического

качества подтвердили эффективность КГС в отношении боли, функции суставов, потребности в хирургическом лечении. Лектор подчеркнула, что эти данные нельзя экстраполировать на гидрохлоридную соль глюкозамина и пищевые добавки с глюкозамином.

Первое, что ожидает пациент от врача, – это облегчение болевого синдрома. В качестве доказательств симптоматического эффекта КГС профессор И.Ю. Головач представила данные систематических обзоров и метаанализов, в которых авторы сравнивали влияние на симптомы ОА различных препаратов глюкозамина. P. Eriksen и соавт. (2014), проанализировав исследования симптоматического эффекта разных препаратов глюкозамина, пришли к заключению, что в тех исследованиях, в которых применялся патентованный КГС, результаты терапии в отношении влияния на боль превосходили результаты исследований с другими препаратами ($p=0,0023$), хотя эффект глюкозамина авторы назвали «скромным» (6,68). Однако ранее W. Zhang и соавт. по результатам своего метаанализа (2010) отметили, что обезболивающий эффект КГС почти в 2 раза выше, чем у парацетамола: 0,27 против 0,14 соответственно. Это имеет большое практическое значение, так как облегчение боли позволяет отказаться от постоянного приема НПВП, что положительно сказывается на безопасности терапии ОА. В фармакоэпидемиологическом исследовании остеоартроза PEGASUS показано, что на фоне терапии КГС достоверно снижалась потребность в применении НПВП (L.C. Rovati et al., 2015).

КГС обеспечивает не только симптоматический, но и болезнью-модифицирующий эффект. В двух плацебо-контролируемых исследованиях с длительностью терапии до 3 лет на фоне приема КГС отмечалось сохранение ширины суставной щели коленного сустава по сравнению с негативной динамикой в группах плацебо (J.-Y. Reginster et al., 2001; Pavelka et al., 2002). Это закономерно приводит к улучшению отдаленных исходов. По данным рандомизированного контролируемого исследования у пациентов, которые принимали КГС в течение 1-3 лет, на 57% снижалась потребность в тотальном эндопротезировании коленных суставов в последующие 5 лет (O. Bruyere et al., 2008).

На основании убедительных различий доказательной базы целевая группа ESCEO выступает за дифференциацию и отмежевание рецептурного КГС от других препаратов глюкозамина (O. Bruyere, R.D. Altman, J.-Y. Reginster, 2016). Рецептурный КГС одобрен в 60 странах мира. За 15 лет (с 1995 по 2010 г.) постмаркетингового наблюдения около 29 млн пациентов отметили превосходные показатели безопасности (L. Rovati et al., 2012). Именно применение патентованного КГС (в Украине – препарат Дона) позволяет добиваться тех максимальных клинических результатов терапии ОА, которые были показаны в исследованиях.



Дискуссионные вопросы терапии ОА прокомментировала доцент кафедры терапии, ревматологии и клинической фармакологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, кандидат медицинских наук Светлана Анатольевна Триполка. Лектор отметила, что врачам все труднее ориентироваться в потоке быстро обновляемой информации, и это не лучшим образом сказывается

на выборе препаратов базисной терапии ОА. Для того чтобы сделать правильные практические выводы, необходима критическая оценка качества публикаций результатов исследований. Этот интеллектуальный труд берут на себя профессиональные общества ревматологии.

Одним из самых спорных остается вопрос применения хондропротекторов. В соответствии с экспертными рекомендациями к пероральным SYSADOA с доказательной базой относятся глюкозамин, хондроитин сульфат, диациреин и неомыляемые соединения авокадо и сои. Прочие средства, которые позиционируются производителями для лечения патологии опорно-двигательного аппарата, включая гомеопатические, не упоминаются в рекомендациях, а поэтому не должны использоваться для лечения ОА.

В августе 2017 г. был опубликован метаанализ, который вновь поставил под сомнение целесообразность применения SYSADOA. Анализ эффективности препаратов орального глюкозамина при ОА коленных и тазобедренных суставов по индивидуальным данным пациентов из 6 исследований (1625 участников) не подтвердил положительного влияния по сравнению с плацебо в отношении боли либо функции суставов. Однако если внимательно прочесть разделы «Методы» и «Результаты», то можно увидеть, что за рамками метаанализа осталось много найденных исследований, для которых не были доступны первичные данные. В частности, в общий банк данных не были предоставлены результаты четырех исследований, спонсированных компанией «Роттафарм», в которых изучался КГС. Поэтому нейтральные результаты метаанализа нельзя переносить на оригинальный глюкозамин.

В соответствии с последними рекомендациями ESCEO (2016) КГС и хондроитин сульфат являются препаратами базисной терапии ОА коленных суставов и могут быть назначены на начальном этапе. Только назначение оригинального рецептурного КГС или хондроитинсульфата рекомендовано для получения максимальных клинических результатов. В позиционном документе ESCEO, опубликованном в октябре 2017 г. (O. Bruyere, C. Cooreg, N.M. Al-Daghri et al., 2017), эксперты обращают внимание на важность понимания вопроса, что эффекты препарата связаны только с теми молекулами, лечебные свойства которых доказаны в серьезных клинических исследованиях высокого методологического качества. Все другие аналоги или дженерики требуют как минимум проведения тестирования на биоэквивалентность оригинальному препарату. В противном случае претензии к качеству и безопасности препаратов для лечения ОА не обоснованы. Также эксперты подчеркивают необходимость внедрения понятия «биосимиляр» не только в отношении биологических генно-инженерных препаратов, но и для молекул со сложной биологической активностью, таких как pCS или pCGS, которые должны демонстрировать сопоставимость с точки зрения физико-химических, неклинических и клинических характеристик. В будущем ESCEO рекомендует, чтобы молекулы со сложной биологической активностью, такие как хондроитин и КГС, рассматривались как «биосимиляры» согласно руководству Европейского агентства лекарственных средств по биологическим препаратам, для которых любые другие препараты должны демонстрировать сопоставимые физико-химические, неклинические и клинические характеристики.

В ревматологии также имеет большое значение путь введения препаратов. На конгрессе EULAR в 2016 г. были представлены интересные данные относительно эффекта плацебо при ОА (W. Zhang, M. Doherty). Оказалось, что внутрисуставное введение плацебо оказывает более выраженный эффект, чем пероральное, а пероральное – более выраженный, чем местное. То есть путь введения влияет на терапевтический эффект препарата. На практике следует учитывать мнение пациентов. Лица пожилого возраста обычно предпочитают стационарное лечение и инъекции, а молодым важно сохранять трудоспособность и активность, поэтому им больше подходят пероральный или чрескожный (пластыри) пути введения лекарств. В связи с этим определенные преимущества имеют препараты базисной терапии с разными лекарственными формами. Например, препарат Дона (патентованный КГС) выпускается в саше и ампулах, что позволяет сочетать дополнительный психологический эффект инъекций с удобством перорального приема.

Выводы для практического врача:

- Любое вмешательство (диагностическое и лечебное) должно быть основано на прозрачной доказательной базе.
- Никакую информацию нельзя принимать на веру.
- Наиболее доступным и надежным источником информации служат клинические рекомендации врачебных профессиональных обществ, основанные на данных доказательной медицины.

Подготовил Дмитрий Молчанов





ЕСО-2018: проблема ожирения и действенные методики по борьбе с лишним весом

Сегодня имеются все основания утверждать, что проблема ожирения приобрела угрожающие масштабы, а число людей с лишним весом в мировой популяции стремительно растет, попутно увеличивая частоту случаев возникновения на этом фоне сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Актуальность проблемы подтверждается большим количеством исследований в этой области и внедрением различных программ по снижению калорийности продуктов. Подобные программы были представлены, в частности, на 25-м Европейском конгрессе по ожирению (ЕКО), прошедшем в Вене (Австрия) с 23 по 26 мая.

В рамках мероприятия прозвучало много ярких выступлений по заявленной теме. Особое внимание было уделено проблеме детского ожирения, распространенность которого в последние годы также значительно возросла, причем даже в тех странах, где традиционно придерживаются так называемого средиземноморского типа питания. Кроме этого некоторыми докладчиками были проанализированы особенности гормональной регуляции веса и связь онкопатологии с ожирением. Также были представлены инновационные методики, призванные помочь в борьбе с лишним весом.

Предлагаем вашему вниманию обзор тех докладов, которые вызвали наибольшее количество обсуждений.

Влияние товарных этикеток на выбор потребителей

Поведением потребителей можно управлять при помощи товарных этикеток, изменяя выбор в пользу либо сахаросодержащих, либо более полезных напитков. Такой вывод сделала доктор медицины Анна Петерс из Университета Дикина (г. Мельбурн, Австралия), которая вместе со своей командой из отдела здравоохранения правительства Нового Южного Уэльса инициировала исследование с целью определения эффективности предупреждающих информационных наклеек на сахаросодержащих напитках (ССН) по аналогии с другими вредными продуктами.

Исследование проводилось при помощи онлайн-платформы, где участникам предлагалось сделать в магазине/кафе виртуальный выбор одного из 15 напитков или отказаться от покупки. Участники были отобраны из четырех штатов Австралии, все они имели разный социально-экономический статус и уровень образования.

Участников исследования (n=994; возраст от 18 до 35 лет) рандомизировали в 5 групп в зависимости от типа информационного предупреждения на этикетке ССН:

- отсутствие какого-либо предупреждения;
- наличие текстовой информации;
- содержатся сведения о содержании сахара в продукте;
- наличие предупреждения в виде графического изображения испорченных зубов;

• указан рейтинг здоровья (HSR), являющийся системой маркировки пищевых продуктов в Австралии и Новой Зеландии.

Как было выявлено в ходе исследования, 64% выбрали ССН, на котором отсутствовала предупреждающая надпись. Однако после предоставления текстовой информации лишь 47% участников остановили свой выбор на ССН. Аналогичные результаты были получены в группах с данными о содержании сахара и маркировкой HSR — 46 и 44% соответственно.

И лишь 28% участников выбрали ССН с графическим предупреждением!

Анализ результатов показал, что более всего повлияло на сокращение участников, выбирающих ССН, графическое изображение по сравнению с отсутствием какого-либо предупреждения (ОР 0,45).



Однако наличие маркировки HSR, в отличие от других лейблов, было ассоциировано с более высокой вероятностью выбора здорового напитка по сравнению с отсутствием какой-либо информации (ОР 1,41).

Вместе с тем к интерпретации результатов следует подходить с осторожностью, поскольку исследование проводилось не в режиме реального времени, а выбор был виртуальным. Тем не менее результаты превзошли ожидания.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что графическое предупреждение оказалось наиболее эффективным, поэтому может использоваться с целью снижения потребления ССН. В то же время не стоит недооценивать и использование рейтинга HSR, поскольку его наличие увеличивает вероятность покупки более здорового продукта.



Пока не ясно, способны ли этикетки с подобной маркировкой каким-либо образом повлиять на решение проблемы ожирения в целом. Но учитывая, что основным источником сахара в нашем рационе — это ССН, возможно, стоит задуматься о том, чтобы помещать такие информационные лейблы на этикетки сладких напитков.

Но для того чтобы получить максимальный эффект от внедрения этой программы, она должна быть не частной инициативой, осуществляемой на добровольных началах, а нормативным требованием, обязательным для всех производителей.

Полученные в ходе указанного исследования результаты имеют большую перспективу, но важно дополнительно оценить эффективность подобной меры и в реальной жизни, потому что обычно покупки совершаются быстро, а на выбор влияют разного рода очевидные и неочевидные факторы.

Результаты исследования по влиянию товарных наклеек на выбор покупателей совпали с первыми результатами программы по снижению сахара в продуктах питания, инициированной Организацией общественного здоровья Англии, и они оказались неутешительными — первичная цель не была достигнута.

Цель программы — заставить производителей продуктов питания сократить к 2020 году содержание сахара в выпускаемой продукции, а соответственно, и калорий, на 20% начиная с 2015 года, при этом в первый год — на 5%. Предполагается, что уменьшение количества сахара в напитках до 5 г на 100 мл приведет к снижению его содержания и сокращению средней калорийности на 11 и 6% соответственно.

Анализ отчетности за прошедший период, опубликованный 22.05.18 г., показал, что в ряде продуктов было достигнуто лишь 2% снижение содержания сахара в целом. Тем не менее показателя 5% все же удалось достигнуть в таких продуктах, как йогурты, сухие завтраки, сладкие спреды и соусы. В то же время калорийность мороженого, леденцов и сорбетов была выше допустимой.



Многие отметили, что первые, мало обнадеживающие, результаты программы пока не привели к сколько-нибудь значимому прогрессу в решении актуальной проблемы детского ожирения. Это снова подтверждает сделанный исследователями вывод о том, что нельзя полагаться лишь на добрую волю и сознательность производителей в вопросе снижения содержания сахара в продуктах питания. Данная программа должна получить поддержку на государственном уровне как обязательная для внедрения.

Влияние рекламы продуктов на пищевое поведение подростков

Тема детского ожирения получила продолжение в докладе старшего научного руководителя Cancer Research UK, доктора медицины Джиллиан Розенберг (г. Лондон, Великобритания), посвященном влиянию продовольственных рекламных роликов на пищевое поведение подростков.

Чем больше молодые люди проводят у телевизора, тем чаще они видят рекламу продуктов с повышенным содержанием соли, сахара и жира (HFSS). Это повышает вероятность выбора молодежью нездоровой пищи. Причем каждое лишнее рекламное объявление связано с дополнительным приемом 18 тыс ккал в год.

Страдающие ожирением намного чаще смотрят телевизор, а увеличение времени просмотра связано с повышением потребления HFSS на 80%.

Эти результаты доктор Джиллиан Розенберг получила в ходе исследования, целью которого было выявить взаимосвязь между маркетингом, потреблением HFSS и распространенностью ожирения среди молодых людей.

Было опрошено 3348 подростков в возрасте 11-19 лет для определения восприятия рекламы и ее влияния на выбор продуктов питания. Учитывались возраст, пол, этническая принадлежность, социально-экономический статус и пищевое поведение. Кроме этого оценивались привычки просмотра TV, анализировались запомнившиеся рекламные ролики HFSS, узнаваемость бренда и реакция на рекламу подобного рода продуктов.

Участники сообщили, что потребляли в среднем около 30 продуктов питания HFSS в неделю, что составляет порядка 7 тыс ккал или 40-50% от общей рекомендуемой калорийности. При этом доля фруктов и овощей в рационе была низкой. В среднем участники тратили около 21 ч в неделю на просмотр TV, имеющие избыточный вес — 26 ч, что эквивалентно одному дополнительному объявлению в неделю или лишним 18 тыс ккал/год.

Дети с нормальным весом вспоминали о просмотре приблизительно 6 рекламных роликов HFSS, тогда как участники с ожирением — значительно больше. Представители более низких социальных слоев в 1,4 раза чаще вспоминали о ежедневной рекламе HFSS по сравнению с имеющими более высокий социальный статус. Это указывает на потенциально большие преимущества от внедрения программы по снижению калорийности питания именно в этой группе популяции.

Также в ходе испытания было обнаружено, что подростки, вспоминавшие о ежедневном просмотре рекламы вредной еды, в ≥2 раза чаще страдали ожирением. Согласно логистическому регрессионному анализу более длительный просмотр TV был ассоциирован с более высоким риском потребления пищи HFSS при отношении шансов 1,8 (p=0,002). С учетом того, что указанное исследование было наблюдательным и открытым, возможна определенная предвзятость в оценке результатов. Однако авторы уверены, что полученные данные отражают реальную картину.



Комментує результати дослідження, **Анна Петерс** отримала, що більш пагубне впливання реклами HFSS прослідковується не на телебаченні, а в додатках для смартфонів, які рекламують HFSS, збираючи інформацію про користувача і вже цільово демонструючи відповідні оголошення через соціальні мережі в контекстній рекламі. Телебачення, безсумнівно, грає певну роль в нав'язуванні шкідливих для здоров'я продуктів, але це лише крапля в океані маркетингу, тому потрібні суворі обмеження на всю рекламу HFSS для дітей.

Снижение заболеваемости злокачественной меланомой на фоне бариатрической хирургии (исследование Landmark SOS – Study Suggests Obesity)

Избыточная масса тела может послужить также провоцирующим фактором развития некоторых видов злокачественной опухоли, отметила в своем докладе **Магдалена Траубе** из департамента молекулярной и клинической медицины Гетеборгского университета (Швеция). И первым шагом в борьбе с этим опасным заболеванием должно стать снижение веса с помощью различных эффективных методов, одним из которых считается бариатрическая хирургия. Как показали результаты 18-летнего наблюдения 4 тыс пациентов с ожирением, у них отмечается значительное снижение риска развития рака кожи в целом и злокачественной меланомы в частности после проведения бариатрической операции. Так, заболеваемость раком кожи сократилась на 42% по сравнению с консервативной тактикой ведения, а при скорректированном анализе обнаружилось снижение риска злокачественной меланомы на 61%.

Полученные в этом исследовании данные подтверждают гипотезу о том, что ожирение является фактором риска развития меланомы и снижение веса может уменьшить заболеваемость этой смертельной формой рака, частота которого за последние десятилетия неуклонно растет во многих странах. Сегодня это 5-й по распространенности вид рака и у мужчин, и у женщин. И если до сих пор связь между избыточным весом и некоторыми онкопатологиями считалась доказанной, то риск развития меланомы на фоне ожирения был темой для дискуссий, и до последнего времени не было получено столь убедительных данных.

В продолжающемся проспективном контролируемом исследовании Landmark SOS бариатрическая хирургия сравнивается с традиционным консервативным ведением пациентов.

В период с 1987 по 2001 год 6095 человек в возрасте 37-60 лет с индексом массы тела (ИМТ) >34 кг/м² у мужчин и >38 кг/м² у женщин разделили на 2 группы. Пациенты 1-й группы (n=2010) подверглись бариатрическому вмешательству, пациентов 2-й (n=2037) – вели консервативно.

Обе группы были сопоставимы в отношении 18 переменных, включая возраст, пол, антропометрические данные, сердечно-сосудистые факторы риска, психическое состояние и индивидуальные особенности. Больные были клинически обследованы и заполнили несколько опросников, указав, в том числе, и свое отношение к алкоголю и курению.

Медиана наблюдения составила 18,1 года. И если у пациентов группы консервативного лечения вес оставался относительно постоянным, то в группе бариатрической хирургии отмечалось снижение массы тела в первый год в пределах 25% с дальнейшей ее стабилизацией на уровне 15-20% ниже исходной.

За время наблюдения было отмечено 23 случая рака кожи в группе бариатрической хирургии против 41 случая в группе консервативного лечения, при этом скорректированный ОР составил 0,58 (p=0,044). После того как отдельно была оценена только злокачественная меланома, снижение заболеваемости оказалось еще более выраженным: 12 случаев против 29. Скорректированный ОР составил 0,39 (p=0,008).

Чтобы выявить какие-либо другие возможные причины подобного эффекта, проанализировали факторы, которые могли бы повлиять на заболеваемость раком. К таковым были отнесены: курение, сахарный диабет, гликемия натощак, уровень инсулина и т.д. Но корреляции обнаружено не было. Это дает дополнительные основания полагать, что связь между раком кожи и ожирением существует и потеря веса значительно снижает заболеваемость.

Специалист по вопросам биологической психологии общественного здоровья из Университета Ливерпуля Джейсон Халфорд (Великобритания) предположил наличие корреляции между системным воспалением при ожирении и развитием рака любой локализации. Он предположил, однако, что существуют примеры обратной корреляции, приводя в пример более редкие случаи выявления рака кожи у пациентов с ожирением, перенесших операцию по уменьшению объема желудка. Дж. Халфорд отметил, что поскольку быстрая потеря веса вследствие бариатрической операции приводит к тому, что кожа становится дряблой и обвисает, пациенты, естественно, стремятся как можно тщательнее скрыть свое тело под одеждой, из-за чего они меньше подвергаются воздействию солнца, что, в свою очередь, снижает риск развития рака кожи.

Однако доктор Магдалена Траубе возразила, что в данном исследовании влияние солнца не сыграло никакой роли. Несмотря на то что инсоляция является одним из факторов риска развития меланомы, ожирение может послужить причиной злокачественного образования посредством других механизмов, что объясняет, почему разные виды меланомы ведут себя по-разному.



Бариатрическая хирургия может стать эффективным методом снижения заболеваемости меланомой. Возможно, это связано с гормонами, метаболическими факторами или воспалением, потому что уровень системного воспаления падает после проведения бариатрического хирургического вмешательства, как и высвобождение лептина из жировой ткани. А лептин, в свою очередь, положительно коррелирует с риском развития злокачественной меланомы, что было доказано в более ранних исследованиях.

Сегодня уже есть убедительные основания говорить об эффективности бариатрической хирургии в профилактике злокачественной меланомы, тем не менее необходимы дополнительные исследования, которые помогут понять механизмы влияния этого метода борьбы с ожирением.

Назальные «контактные линзы» как инструмент борьбы с ожирением

Мягкие назальные «контактные линзы» NozNoz (BeckMedical), влияющие на обоняние, но не на дыхание, способствуют значительному снижению веса и аппетита. К такому выводу пришли ученые, осуществившие пилотное исследование, результаты которого были представлены на ЕСО-2018. Участники исследования, применявшие назальную линзу, показали достоверно большее снижение веса и ИМТ, значительное сокращение потребления сладких продуктов и напитков, а также значимое снижение уровня инсулина.

Автор исследования – профессор **Дрор Дикер** из больницы Ха-Шарон Медицинского центра им. Ицхака Рабина (г. Петах-Тиква, Израиль) утверждает, что устройство может стать одним из инструментов борьбы с ожирением. Не являясь лекарственным средством и будучи простым в использовании, оно может помочь изменить образ жизни и стабилизировать вес. Невзирая на то что некоторые участники конгресса скептически отнеслись и к данному устройству, и к тем надеждам, которые на него возлагают, нашлись и те, кто уверен, что обоняние действительно играет важную роль в управлении весом. С этим трудно не согласиться, поскольку запах

пищи существенно влияет на аппетит, а следовательно, на количество потребляемой еды и вкусовые предпочтения человека. Более того, обоняние связано с гормональной и пептидной экспрессией, поэтому в ходе испытания важно было определить, сможет ли назальная линза не только снизить обоняние, но и массу тела, изменить пищевые предпочтения и метаболическую дисфункцию.

В исследовании принимали участие лица в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст составил 50-52 года, 57% участников были мужчины) с ИМТ 30-43 кг/м² (средний ИМТ составил 36 кг/м²). Все они были случайным образом рандомизированы на 2 группы: участники основной группы (n=37) использовали назальную линзу в течение 5-12 ч в день ежедневно, участники контрольной группы (n=28) пользовались солевыми каплями.

Обе группы придерживались низкокалорийной диеты, предусматривавшей снижение суточной калорийности на 500 ккал. Все участники вели пищевой дневник, а также заполнили опросник по своим пищевым предпочтениям. Кроме этого у всех испытуемых были определены уровни холестерина, триглицеридов, глюкозы и инсулина, а также рассчитан индекс инсулинорезистентности при первом и последнем посещении.

NozNoz значительно снижал обоняние в основной группе (p<0,001), в контрольной каких-либо изменений выявлено не было. Среднее снижение веса в обеих группах через 14 нед было сопоставимым: 6,6% – в основной группе и 5,65% – в группе контроля.

Однако в предыдущих исследованиях было продемонстрировано, что обоняние снижается с возрастом (как правило, начиная с 50 лет). Поэтому анализ результатов ограничился 29 участниками младше 50 лет, что выявило более значимые отличия. Потеря веса в основной и контрольной группах составила 7,7 и 4,0% соответственно (p<0,01). Также было отмечено значительное снижение среднего ИМТ в основной группе: от 35,9 до 33,1 кг/м² против от 36,5 до 35,0 кг/м² в контрольной (p<0,01).

Ношение линзы было ассоциировано с меньшим потреблением сахара (p=0,015), сахарозаменителей (p=0,02) и сладких напитков (p=0,001) у участников разного возраста из основной группы по сравнению с контрольной группой, где использовались солевые капли. Участники моложе 50 лет из основной группы также потребляли значительно меньше алкогольных напитков в сравнении с группой контроля (p=0,0001).

Кроме этого те, кто применял NozNoz, также продемонстрировали значимое снижение уровней инсулина по сравнению с исходными данными (p=0,015), чего не наблюдалось в контрольной группе. Отмечалась тенденция к различию в изменении уровня инсулина между двумя группами (p=0,08).

Механизм действия исследуемого устройства пока до конца не ясен, но, предположительно, притупляя обоняние, оно снижает и влияние гормонов на аппетит.



Представленным обзором далеко не исчерпывается вся программа работы конгресса. За три дня, в течение которых проходило мероприятие, прозвучало много интересных докладов, в которых рассматривались наиболее важные аспекты проблемы ожирения, в частности связь избыточного веса с развитием сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а также предлагались новые методы и инструменты, способные успешно бороться с ожирением. Будем надеяться, что на следующем конгрессе будут озвучены внушающие оптимизм результаты инициированных оздоровительных программ, а темпы роста распространенности ожирения немного снизятся.

Подготовила **Ирина Чумак**

Современное состояние проблемы миокардитов



Д.В. Рябенко

О трудностях диагностики и лечения миокардита писал еще в 1749 г. выдающийся французский врач, один из пионеров кардиологии Жан-Батист Сенак в одном из первых трактатов по анатомии, физиологии и болезням сердца «Traite de la structure du coeur, de son action et de ses maladies». Несмотря на все возрастающие возможности диагностических методов и современный арсенал средств терапии, ведение пациентов с подозрением на миокардит и в наше время остается проблемной страницей кардиологии. В связи с многочисленностью инициирующих факторов и патогенетических механизмов миокардит следует рассматривать скорее как группу заболеваний, чем отдельную нозологию. В рутинной практике миокардиты встречаются как совершенно разные по этиологии, патогенезу и вариантам течения заболевания, объединенные наличием воспалительного процесса в сердечной мышце, который не всегда коррелирует с тяжестью состояния пациента. Золотой стандарт диагностики – эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) – применяется редко. В связи с этим трудно оценить эпидемиологию миокардита. В сериях наблюдений диагноз миокардита подтверждался после ЭМБ у 9-16% пациентов с необъяснимой неишемической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) [1, 2]. У пациентов с мягкими симптомами и минимальной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) миокардит часто разрешается спонтанно и не требует специфического лечения. Вместе с тем примерно в 30% случаев миокардит прогрессирует до ДКМП с неблагоприятным прогнозом [3, 4].

Четких рекомендаций по ведению таких больных не разработано. Современные представления об этиологии, диагностике и лечении миокардитов изложены рабочей группой Европейского общества кардиологов (ЕОК) по заболеваниям миокарда и перикарда в форме обзора [5], но не имеют статуса рекомендаций. Существует проект национальных рекомендаций, подготовленный рабочей группой по заболеваниям миокарда, перикарда, эндокарда и клапанов сердца Ассоциации кардиологов Украины [6], но он так и не принят официально.

Классификации миокардитов

Европейские эксперты классифицируют миокардиты на три большие группы по этиологии:

- инфекционные: бактериальный, вирусный, грибковый, паразитарный, вызванный спирохетами и др.;
 - иммуноопосредованные: аллергический, аллоиммунный (отторжение трансплантированного сердца), аутоиммунный;
 - токсические (медикаментозный, вызванный тяжелыми металлами, укусами насекомых и змей, радиационный).
- Также предложена гистологическая классификация миокардитов в зависимости от превалирующего типа клеток:
- лимфоцитарный (вирусный или аутоиммунный);
 - нейтрофильный (бактериальный, грибковый, ранние формы вирусного);
 - эозинофильный (гиперчувствительность, гиперэозинофильный синдром);
 - гранулематозный (кардиальный саркоидоз, гигантоклеточный миокардит).

На XVI Национальном конгрессе кардиологов Украины в 2015 г. была принята классификация миокардитов, в основу которой положена терминология, которая соответствует Международной классификации болезней 10-го пересмотра, с дополнениями для клинического применения.

I. Варианты течения:

- острый (до 3 мес от начала заболевания) – I.40;
- подострый (3-6 мес от начала заболевания) – I.40.10;
- хронический (более 6 мес от начала заболевания) – I.51.4;
- миокардиофиброз – I.51.4.

II. Этиология:

- с установленной этиологией – I.40, I.41 (инфекционный – I.40, бактериальный – I.41.0, вирусный – I.41.1, паразитарный – I.41.2, при других заболеваниях – I.41.8);
- неуточненный – I.40.9.

III. Распространенность:

- изолированный – I.40.1;
- диффузный – I.40.8.

IV. Характер течения:

- легкое;
- средней тяжести;
- тяжелое.

V. Осложнения:

- миоперикардит;

- перимиокардит;
- нарушения сердечного ритма и проводимости, тромбоэмболии и др.

VI. Сердечная недостаточность (СН) 0-III стадии, I-IV функциональный класс (ФК) по NYHA:

- со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ;
- с сохраненной ФВ ЛЖ.

Данная классификация не лишена недостатков. Трудности начинаются с определения варианта течения, который привязан к началу заболевания. На практике редко удается установить этот момент. Например, не всегда правильно считать началом миокардита перенесенную острую вирусную инфекцию, так как трудно оценить ее вклад в развитие заболевания: была ли она единственной причиной или последней каплей в процессе ремоделирования миокарда, вызванного другой патологией.

Вопреки распространенному убеждению, распространенность миокардита не определяет тяжесть заболевания и его прогноз. Очаговый миокардит воспринимается как вариант заболевания с бессимптомным или легким течением без нарушений гемодинамики, который не требует лечения и завершается спонтанным выздоровлением, а диффузный миокардит считается тяжелым, вызывающим симптомы хронической СН (ХСН) и требующим длительного лечения. На самом деле такое представление является серьезной ошибкой. По данным исследований с проведением магнитно-резонансной томографии (МРТ) и радиоизотопной визуализации, распространенность воспалительного процесса в миокарде отражает скорее длительность заболевания, а не его тяжесть. Распространенное накопление меченных аутолейкоцитов (то есть диффузный миокардит) отмечается в дебюте заболевания, а единичные очаги (то есть очаговый миокардит) – при длительно протекающем процессе (более 30 мес) (М.В. Дерюгин, С.А. Бойцов, 2005). При этом диффузный миокардит клинически может протекать намного легче, чем очаговый.

Современные критерии диагностики миокардита

Еще в 1973 г. выдающийся советский кардиолог, профессор А.В. Виноградов так охарактеризовал проблему гипердиагностики миокардитов: «Врачи склонны трактовать боли в грудной клетке, одышку и т.п. как миокардит, считая его логическим следствием любого простудного заболевания». В наше время диагностические возможности несоизмеримо выше, но главный вопрос остается актуальным: на основании чего ставить диагноз миокардита?

Рабочая группа ЕОК по заболеваниям миокарда и перикарда предлагает следующую последовательность обследования пациента:

1. Клиническое обследование (анализ жалоб, сбор анамнеза, осмотр).
2. Электрокардиография (ЭКГ).
3. Лабораторные анализы.
4. Эхокардиография (ЭхоКГ).

5. МРТ сердца.

6. Коронаровентрикулография (КВГ) с ЭМБ; исследование биоптатов иммуногистохимическими методами, полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Методы диагностики перечислены по возрастанию их стоимости, и это отражает рациональный европейский подход. С одной стороны, миокардит – воспалительное заболевание миокарда, достоверный диагноз которого может быть установлен только по гистологическим, иммунологическим и иммуногистохимическим критериям. Самым надежным методом подтверждения наличия воспаления и его характера является ЭМБ с исследованием биоптатов, которая настоятельно рекомендуется рабочей группой ЕОК в качестве золотого стандарта диагностики миокардита. МРТ сердца с гадолиниевым контрастом – чувствительный метод определения наличия воспалительной инфильтрации в миокарде (гадолиний накапливается в очагах). Кроме того, МРТ позволяет оценить распространенность (очаговый или диффузный), а также давность процесса (хронический или острый) по наличию фиброзных элементов.

С другой стороны, на практике эти методы не применяются сразу у всех пациентов в связи с высокой стоимостью и ограниченной доступностью. Более доступный метод ЭхоКГ позволяет оценить выраженность дисфункции сердца и потребность в терапии СН. Кроме того, ЭхоКГ позволяет исключить невоспалительные заболевания сердца, например патологию клапанов, а также помогает мониторировать изменения объемов камер сердца, толщины стенок, функцию ЛЖ на фоне проводимого лечения. И только если пациент не отвечает на стандартное лечение СН, он переводится в специализированную клинику, где есть возможность проведения ЭМБ.

На ЭКГ при миокардите обнаруживаются различные нарушения, хотя ни один из признаков не является ни специфичным, ни достаточно чувствительным. Обычно наблюдается элевация или депрессия сегмента ST с инверсией зубца T. Атриовентрикулярная блокада в присутствии дилатации ЛЖ может быть вызвана рядом причин – болезнью Лайма, кардиальным саркоидозом, гигантоклеточным миокардитом.

Традиционные лабораторные маркеры воспаления, такие как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного белка (СРБ), могут служить дополнительным подтверждением воспалительной природы заболевания в совокупности с оценкой клинической картины и результатами других методов диагностики. СОЭ и уровень СРБ всегда повышаются при миокардитах, но по отдельности не являются основанием для постановки диагноза. Кардиоспецифические маркеры обычно повышаются при остром миокардите, инфарктоподобном течении. Кардиальный тропонин имеет более высокую чувствительность при поражении миокарда, чем креатинфосфокиназа, но также не является специфичным маркером. Его нормальный уровень не исключает диагноз миокардита.

Традиционные серологические исследования не информативны в диагностике миокардитов. Например, антитела к вирусу герпеса сохраняются пожизненно после единичного эпизода инфекции, поэтому не могут подтвердить или исключить этиологическую роль этого вируса. Кроме того, известен факт выработки перекрестного иммунитета к другим вирусам. Определенная информация может быть получена только при обследовании пациентов с гепатитом С, риккетсиозом, болезнью Лайма (в эндемических очагах), ВИЧ.

Клинические проявления миокардита очень разнообразны – от субклинического течения, часто описываемого как «нейроциркуляторная дистония», до молниеносной острой СН. Миокардит может вызывать опасные для жизни состояния, такие как аритмии и внезапная кардиальная смерть, кардиогенный шок, критическое снижение систолической функции ЛЖ.

Наибольшие трудности вызывает инфарктоподобный миокардит, клиника которого очень напоминает острый коронарный синдром (ОКС). Такой вариант вызван поражением эндотелия коронарных сосудов, обычно вирусами. Доказана этиологическая роль парвовирусов, вируса простого герпеса 6 типа, риккетсий. При артериитах, вызванных парвовирусом В19, происходит активация тромбоцитов и возможен тромбоз коронарных артерий. Миокардиальное воспаление может приводить к формированию тромбов в ЛЖ и эмболизации коронарных артерий. Вазоактивные кинины или катехоламины, которые вырабатываются в острой фазе воспаления, могут приводить к спазму коронарных артерий.

В случаях острой загрудинной боли с изменениями сегмента ST на ЭКГ и повышением кардиоспецифических биомаркеров пациента необходимо обследовать и вести в соответствии с протоколом по ОКС. Коронарография исключает необходимость ургентного коронарного вмешательства. При интактных коронарных сосудах или если степень стеноза не соответствует остроте клинических проявлений, следует продолжить диагностический поиск с прицелом на подтверждение миокардита. Если есть возможность, не стоит откладывать МРТ-исследование. МРТ позволяет отличить ишемические или постишемические изменения от воспалительных по их локализации, в том числе по расположению очагов фиброза. При воспалительных заболеваниях распространение фиброза происходит из эпикарда в миокард, а при ишемическом это субэндокардиально-миокардиальное поражение. При ишемической болезни сердца очаги фиброза или других изменений всегда ориентированы по ходу сосудов.

Таким образом, МРТ позволяет подтвердить диагноз миокардита у пациентов с инфарктоподобным течением (симптоматикой ОКС) и, наоборот, может исключить этот диагноз и обнаружить коронарогенные причины ремоделирования сердца, которые могли быть упущены на предыдущих этапах диагностики. Вместе с тем следует помнить, что МРТ не является золотым стандартом диагностики миокардита. Результаты необходимо интерпретировать в контексте клинических проявлений, сроков заболевания.

Миокардит следует заподозрить в случаях остро декомпенсированной СН или ХСН без другой объяснимой причины. Вместе с тем у пациентов с ХСН и кардиомегалией диагноз миокардита следует иметь в виду на последнем месте. Независимо от возраста и наличия или отсутствия проявлений стенокардии больные с кардиомегалией и особенно с графикой блокады левой ножки пучка Гиса на ЭКГ должны проходить КВГ и МРТ. КВГ в большинстве случаев обнаруживает причину в коронарных артериях. Известны случаи, когда после 6 лет лечения пациента с диагнозом ДКМП и низкой ФВ ЛЖ на коронарографии выявлялись критические стенозы коронарных артерий. Если ишемическая природа ДКМП подтверждена, МРТ можно отложить, но если состояние пациента не улучшается на фоне стандартного лечения СН, следует рассмотреть возможность проведения МРТ с гадолинием.

Следует отметить существенные гендерные различия клиники и течения миокардитов. Чаще болеют мужчины в возрасте от 20 до 51 года [4]. Различия иммунного ответа определяются влиянием и выработкой половых гормонов. Эстрогены и андрогены напрямую влияют на иммунный ответ в результате взаимодействия с гормональными рецепторами, которые выявлены на иммунокомпетентных клетках, кардиомиоцитах, эндотелиальных клетках. Возраст клинической манифестации миокардита у мужчин обычно моложе, чем у женщин. У мужчин миокардит характеризуется острым воспалением (участвуют макрофаги, нейтрофилы, Т-клетки), позже начинается выработка антител. Для женщин более характерно хроническое воспаление (первичная антителоиндуцированная патология) с иммунным ответом Th1-типа и ранним развитием фиброза.

Лечение и прогноз

Острые миокардиты завершаются выздоровлением в половине случаев в течение 1-4 нед, однако примерно

у 25% пациентов развивается постоянная кардиальная дисфункция, а у 12-20% может наступить острая декомпенсация, смерть или прогрессирование до конечной стадии ДКМП, требующей пересадки сердца [7-9]. Единого стандарта лечения не существует, терапия зависит от клинической презентации, течения и осложнений заболевания. Поскольку крупные рандомизированные клинические исследования не проводились, рекомендации по лечению основываются на консенсусе экспертов [5]. Ключевые принципы – это лечение СН и возникающих на этом фоне аритмий. В отдельных случаях обоснована этиотропная и иммуномодулирующая терапия миокардитов.

Европейские эксперты делят пациентов с миокардитами на две группы: гемодинамически стабильных и нестабильных. Гемодинамически нестабильных пациентов следует вести в соответствии с рекомендациями по лечению СН, в отделении интенсивной терапии с возможностью респираторной поддержки. При фульминантном течении с кардиогенным шоком и тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ спасти пациента может только механическая поддержка гемодинамики – экстракорпоральная мембранная оксигенация или устройства помощи ЛЖ как мост к выздоровлению либо к трансплантации сердца. Вместе с тем клинический опыт показывает, что долгосрочный прогноз пациентов с молниеносным миокардитом более благоприятный (если пациент переживает критический период 2-4 нед), чем у больных, у которых симптомы миокардита развиваются медленно и клинические проявления не такие тяжелые.

Гемодинамически стабильные пациенты также должны получать стандартную медикаментозную терапию СН. Она показана всем пациентам с кардиомегалией и сниженной ФВ независимо от наличия или отсутствия симптомов. Терапия включает диуретики, β -адреноблокатор, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина II, при недостаточной эффективности – антагонист минералокортикоидных рецепторов.

При лечении миокардита следует обратить внимание на выбор β -блокатора. Четыре препарата этого класса – бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат и небиволол – рекомендованы к применению в терапии СН на основании убедительной доказательной базы, но карведилол – единственный β -блокатор, который помогает бороться с воспалением.

Для получения кардиопротективного эффекта при СН β -блокатор необходимо титровать до адекватных терапевтических доз. Благоприятные эффекты ингибитора АПФ в отношении обратного ремоделирования камер сердца также развиваются в достаточно высоких дозах.

Терапию следует продолжать до восстановления сократительной функции миокарда. Критерии отмены не определены, этот вопрос должен решаться индивидуально. По нашему опыту кардиальные объемы и ФВ ЛЖ могут нормализоваться в сроки от 8 мес до 8 лет и 8 мес. Неправильно считать, что если миокардит с кардиомегалией не отвечает на лечение в первые недели, то это ДКМП с неблагоприятным прогнозом. На фоне адекватной терапии восстановление может наступить и в более поздние сроки.

Противовирусная и иммуномодулирующая терапия

Для многих вирусных инфекций до сих пор не разработано эффективное этиотропное лечение. Пациентам с подтвержденной герпесвирусной этиологией может быть предложена терапия ацикловиром, ганцикловиром или валацикловиром. Интерферон β -1b оказывает наиболее выраженные эффекты при энтеровирусной и аденовирусной инфекциях, способствует элиминации вирусного генома, улучшает функцию ЛЖ и ФК СН по NYHA [10, 11]. Однако следует отметить, что роль противовирусной и иммуномодулирующей терапии ограничивается случаями хронической вирусной кардиомиопатии с воспалением или без, когда подтверждена персистенция вируса. По данным, полученным на экспериментальных моделях, вирус покидает миокард максимум через 3 нед. На практике определить наличие вируса и его причинную роль в развитии кардиомиопатии достаточно сложно. Для этого применяются дорогостоящие и не везде доступные методы ЭМБ, ПЦР, иммуногистохимического анализа биоптатов.

Следует подчеркнуть, что короткие курсы иммуномодулирующей терапии (1-2 нед) не эффективны. Показана эффективность интерферона β -1b при назначении в дозах 4-6 млн МЕ в течение 21 нед. Внутривенный иммуноглобулин в высоких дозах в течение 1 года после начала острого миокардита ассоциируется с улучшением функции ЛЖ и тенденцией к улучшению 1-летнего прогноза, но не показал преимуществ по сравнению с глюкокортикоидами и не эффективен у детей. Вместе с тем терапия высокими дозами парентерального иммуноглобулина не вызывает серьезных побочных эффектов и поэтому может быть использована у пациентов с миокардитом (как вирусным, так и аутоиммунным), резистентных к стандартной терапии СН [12].

Иммуносупрессивная терапия (глюкокортикоидами, их комбинациями с азатиоприном, циклоспорином) показана в тех случаях, когда после успешной элиминации инфекционного агента сохраняется высокий уровень воспаления в миокарде, а также при аутоиммунных миокардитах, включая гигантоклеточный миокардит и кардиальный саркоидоз. Не следует назначать ее на ранних стадиях заболевания, а также рутинно использовать у пациентов с вирусным миокардитом, так как угнетение раннего иммунного ответа может приводить к хронизации процесса. В зарубежных публикациях обращают на себя внимание высокие дозы и продолжительность терапии. Так, в клинике Charité накоплен опыт использования следующей схемы терапии [12]:

– метилпреднизолон в первые 4 нед в дозе 1 мг/кг массы тела, затем уменьшение на 10 мг каждые 2 нед до дозы 10 мг/сут;

– азатиоприн в дозе 100-150 мг/сут в зависимости от массы тела.

Курс лечения – 3-6 мес. Эффект сохраняется до 2 лет.

Отсутствие крупных рандомизированных клинических исследований не позволяет сформулировать рекомендации по использованию иммуносорбции как метода лечения миокардита. Тем не менее этот метод можно считать патогенетически обоснованным, поскольку его целью является удаление антител и иммунных комплексов, которые, вероятно, определяют воспалительный ответ при данном заболевании. В небольших исследованиях у пациентов с ДКМП иммуносорбция ассоциировалась с улучшением гемодинамики, уменьшением лимфоцитарных инфильтратов в миокарде [13, 14].

Литература

- Mason J.W., et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis: The Myocarditis Treatment Trial Investigators. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 269-275.
- Felker G.M., et al. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience in 1278 patients. Medicine, 1999; 78: 270-283.
- Towbin J.A. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. JAMA, 2006; 296: 1867-1876.
- Caforio A.L., et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and etiopathogenetic features at diagnosis. Eur. Heart J. 2007; 28: 1326-1333.
- Caforio A.L.P., et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur. Heart J. 2013; 34: 2636-2648.
- Коваленко В.М. та ін. Діагностика та лікування міокардиту: рекомендації робочої групи з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України (проект). Український кардіологічний журнал, 2014; 3: 15-21.
- Richardson P., et al. Report of the 1995 World Health Organization / International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. Circulation, 1996; 93: 841-842.
- Leone O., et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. Cardiovasc. Pathol. 2012; 21: 245-274.
- Kindermann I., et al. Update on myocarditis. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 59: 779-792.
- Kuhl U., et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. Circulation, 2003; 107: 2793-2798.
- Schultheiss H.P. The Effect of Subcutaneous Treatment with Interferon-Beta-1b Over 24 Weeks on Safety, Virus Elimination and Clinical Outcome in Patients with Chronic Viral Cardiomyopathy. Paper presented at: American Heart Association Scientific Sessions; November 11, 2008; New Orleans, LA.
- Schultheiss H.P., Kuhl U., Cooper L.T. The management of myocarditis. Eur. Heart J. 2011; 32: 2616-2625.
- Mobini R., et al. Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against beta1-adrenergic receptor by immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy. J. Autoimmun. 2003; 20: 345-350.
- Felix S.B., et al. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three month results from a randomized trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 35: 1590-1598.

Крістіан Барнард: стрибок у майбутнє, що став легендою

У вересні виповнилося 17 років відтоді, як пішов із життя південноафриканський кардіохірург Крістіан Барнард – перший, хто здійснив пересадку серця від людини людині, а 3 грудня 2017-го світ відзначив 50-річний ювілей цієї історичної події.

Слід зазначити, й на цьому наголошують як історики, так і колеги, які безпосередньо працювали з видатним хірургом, що не Барнард належить ідея пересадки серця й не він винайшов методику операції. Він виявився тією людиною, котра, маючи відповідні досвід, кваліфікацію, прагнення та амбіції, а також необхідні для такої справи харизму та лідерські якості, в потрібний час і в потрібному місці стала на верхівку піраміди, яку довго вибудовували не менш видатні сучасники й попередники. Цю незалежну, часом конкурентну, але колективно спрямовану на результат працю трьох поколінь експериментаторів і клініцистів можна порівняти за масштабами з підготовкою першого польоту людини в космос. Досліди на тваринах із пересадки життєво важливих органів, а також зі штучним кровообігом, які готували фундамент для клінічного триумфу Барнарда 1967 року, проводилися в США та Радянському Союзі за десятиліття до визначної дати. Згадаймо лише основоположника експериментальної трансплантології В.П. Деміхова, винахідника апарата штучного кровообігу та оксигенації С.С. Брюхоненка, авторів біатріальної техніки пересадки Р. Лоуера та Н. Шамвея. Зрештою, сам Барнард двічі приїздив до Москви, асистував на операціях Деміхова, вони вели листування. Багато в чому він зобов'язаний своїм учителям з американських шкіл кардіохірургії. Проте це жодною мірою не применшує слави Барнарда, який першим змусив серця загиблих рятувати живих.

Крістіан Барнард (Christiaan Neethling Barnard) народився 8 листопада 1922 року в містечку Бьюфорд Уест у Південній Африці четвертим сином у родині священика данського походження. 1946 року здобув ступінь доктора медицини в медичній школі при Кейптаунському університеті. У першій частині своєї автобіографії (книга «One Life», видана в Канаді 1970 року) Барнард згадує, що зовсім не вважав себе академічно успішним студентом, але був захоплений медициною та звик досягати мети наполегливістю. Пропрацювавши певний час лікарем первинної ланки, молодий фахівець встигає завершити першу наукову дисертацію на тему лікування туберкульозного менінгіту. Проте справжнім його покликанням стала кардіохірургія, котру він почав вивчати в резидентурі на базі лікарні «Гроот Шур» (Groote Schuur) – клінічної бази Кейптаунського університету.

1956 року Барнард отримує стипендію від медичної школи університету Міннесоти та їде до США опанувати напрям відкритих операцій на серці, який на той час бурхливо розвивався завдяки досягненням

реаніматології. Протягом двох продуктивних років він наполегливо працює й у клініці, й у дослідницькій лабораторії університету. Після повернення додому Барнард очолив хірургічне відділення лікарні «Гроот Шур», а згодом і кардіохірургічну службу країни вже не лише як кваліфікований кардіоторакальний хірург, а і як талановитий і завзятий організатор. Започаткована ним програма охоплення населення кардіохірургічною допомогою за короткий час стала чи не найкращою у світі.

За кілька років до свого зіркового часу Барнард уже був досить знаним у світі фахівцем, із його думкою рахувалися провідні кардіохірурги. Цю повагу він здобув завдяки досягненням у сфері корекції вроджених вад серця. Оперував у дитячій лікарні Червоного Хреста, займався розробленням штучних клапанів серця.

Після 10 років операцій на відкритому серці Барнард відчув, що готовий прийняти головний виклик. На тлі успішних експериментів це вже не здавалося фантастикою. Вдало випробувана штучна гіпотермія організму та ефективна машина «серце-легені» відкривали технічну можливість. При підготовці до операції Крістіан та його брат Маріус, який теж був кардіохірур-

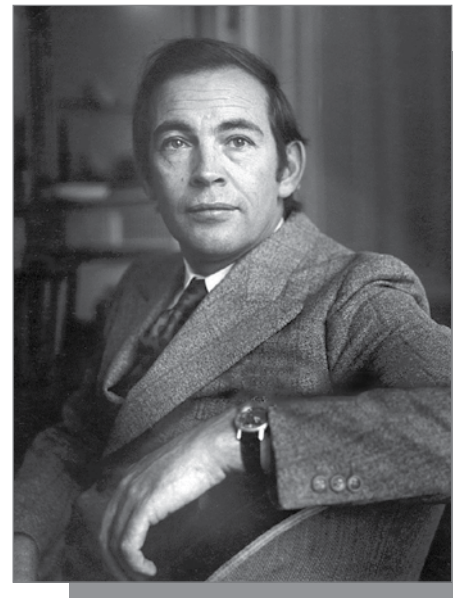


К. Барнард у палаті Л. Вашканські невдовзі після операції

гом і «правою рукою» в усіх починаннях, довго практикували ортотопічну трансплантацію на собаках за біатріальною технікою, розробленою в Стенфордському університеті піонерами американської трансплантології Річардом Лоуером та Норманом Шамвеєм. Окрім того, Барнард провів три місяці в медичному коледжі Вірджинії, набуваючи досвіду застосування імуносупресивної терапії у хворих, які перенесли трансплантацію нирки. Як у космічних польотах, важливою була кожна



Перша команда трансплантації серця



деталь, потрібно було опрацювати всі аспекти процедури, прорахувати логістику подій, які мали відбуватися паралельно в масштабі від кількох годин до хвилин, – підготовка реципієнта, донора, забір органа, етап пересадки, післяопераційний супровід. Те, що сьогодні стало стандартом, 50 років тому робилося вперше.

Нарешті, 3 грудня 1967 року Барнард очолив бригаду кардіохірургів, яка в лікарні «Гроот Шур» провела першу ортотопічну трансплантацію серця. Безнадійно хворому 54-річному комерсанту Луїсу Вашканські пересадили орган від молодої жінки, котра отримала несумісні з життям травми в автокатастрофі. Досі жодне звернення в медицині не викликало такого суспільного резонансу. З першими ударами пересадженого серця в життя Крістіана Барнарда увійшла гучна слава. Зі швидкістю поширення радіохвиль, як свого часу перший космонавт Юрій Гагарін, кардіохірург став світовою знаменитістю, з якою мали за честь познайомитися монархи та президенти.

Хоча перший пацієнт прожив із пересадженим серцем усього 18 днів, це був успіх. Причина смерті не була пов'язана з недостатністю чи раннім відторгненням органа: Вашканські помер від двобічної пневмонії, що розвинулася внаслідок застосування високих доз імуносупресантів. Перший досвід виявив масу «білих плям», дав привід для важливих професійних і суспільних дискусій із питань правового забезпечення, етики, підбору реципієнтів, донорів, критеріїв смерті мозку. Світова спільнота постала перед питанням: чи бути трансплантації серця як галузі хірургії, чи залишиться вона химерним експериментом? Дискусії тривають і досі, проте в одних країнах пересадка серця стала рутинною процедурою, а інші, до числа яких, на жаль, належить і Україна, так і не подолали внутрішні перепони на шляху її впровадження.

За очевидного пріоритету США та СРСР у розробках, які уможливили трансплантацію, може викликати подив, чому саме клініка «Гроот Шур» у неблагополучній Південно-Африканській Республіці (ПАР) стала стартовим майданчиком для стрибка в майбутнє? І чому саме Барнард, а не хтось інший? Як зазначають у своєму меморіальному нарисі його колеги та близькі друзі Девід Купер і Дентон Кулі (Circulation, 2001), досить поширеним є міф про те, що перша пересадка серця була виконана в Південній Африці через більш «м'які» закони, що регламентували встановлення смерті мозку та поводження з донорськими органами, ніж у США та Європі. Насправді на той час таких законів не було ані в ПАР, ані деінде. Потрібен був прецедент, створений беззаперечним авторитетом, який не викликав би сумнівів у відкритості й ширості намірів. І такий прецедент створив Барнард. Ураховуючи крім усіх інших і правовий аспект операції, він запросив до операційної незалежного судово-медичного експерта, який оголосив про настання смерті донора за фактом ізоляції на електрокардіограмі після безуспішних спроб реанімації. До речі, Барнард виграв змагання в першості

з трансплантації серця зі своїми американськими колегами Шамвеєм, Лоуером та Адріаном Кантровичем через те, що вони довго не могли дійти згоди в питаннях відмінності смерті мозку від кардіальної смерті. Зволікання коштувало американцям пріоритету, але вже через три дні після успіху Барнарда в Бруклінському медичному центрі група Кантровича здійснила першу в світі пересадку серця дитині.

Не минуло й двох місяців після першої спроби, як Барнард виконує другу трансплантацію серця за дещо модифікованою хірургічною технікою. Розріз правого передсердя донорського серця тепер не зачіпав синусового вузла, який розташований біля кореня верхньої порожнистої вени. Згодом саме цю техніку наслідували практично всі кардіохірурги, які бажали виконувати трансплантацію. У січні 1968 року Барнард успішно замінює хворе серце 58-річного дантиста Філіпа Блайберга. Дози імуносупресивної терапії цього разу були не такими високими, пацієнт прожив із донорським серцем 20 місяців. Аутопсія виявила тяжке та поширене ураження коронарних артерій – перший приклад атеросклерозу трансплантата, який і нині залишається головною причиною пізньої недостатності пересаженого серця. Проте другий пацієнт встиг виконати свою місію. Після виписки з лікарні він став живим свідченням настання нової ери, змусивши скептиків повірити в результат грандіозного експерименту. Майже одночасно по той бік океану виконує свою першу трансплантацію серця Н. Шамвей. Із цього часу почалося обережне освоєння нового напрямку провідними кардіохірургічними центрами США та Європи.

Між 1967 та 1973 роками команда Барнарда виконує 10 ортотопічних трансплантацій серця. Результати, які з висоти сьогоднішніх стандартів здаються скромними, для того часу були виключно успішними, якщо взяти до уваги примітивну імуносупресивну терапію та відсутність у першопроходців досвіду діагностики та лікування синдрому відторгнення. Перші чотири пацієнти прожили в середньому по 300 днів, але наступні двоє вже 13 і 23 роки.



Три титани трансплантації серця – К. Барнард, А. Кантрович та М. ДеБекі на телепередачі CBS «Обличчям до нації» (1967)

Протягом 1970-х років колектив кейптаунських трансплантологів залишався одним із чотирьох у світі, які продовжували набувати досвіду в пересадці серця. Скепсис щодо перспектив трансплантології не вщухав. Багато хто з початківців здалися під тиском раннях післяопераційних втрат пацієнтів. У Радянському Союзі тривалий час замовчували факт першої пересадки серця 4 листопада 1968 року групою фахівців під керівництвом академіка А.А. Вишневського через те, що після бездоганно виконаної операції пацієнтка прожила менше двох діб. А фізіолог Володимир Деміхов, який у підвалі клініки Скліфосовського напівлегально проводив свої епохальні дослідження з трансплантації на тваринах і якого Барнард завжди вважав своїм учителем, закінчив життя в безвісті, зацькований консервативною академічною більшістю.

1974 року Барнард та його молодий колега J. Losman розробили техніку гетеротопічної трансплантації серця, при якій донорський орган не замінює власне серце, а під'єднується до кровообігу поруч із ним, відіграючи роль допоміжної помпи. Між 1974 та 1983 роками команда виконує 49 гетеротопічних пересадок, досягнувши непоганих клінічних результатів. Перевага цього варіанта трансплантації в часи недосконалої імуносупресивної

терапії полягала в тому, що гостре відторгнення трансплантата не буде фатальним для пацієнта, адже його власне серце зможе деякий час виконувати свою функцію. Досягнення в розробленні нових імуносупресантів на початку 1980-х поклали край програмі гетеротопічної трансплантації.

На жаль, ревматоїдний артрит із тяжким ураженням кистей рук рано змусив Барнарда припинити оперувати. Другим ампула цієї непересічної особистості стала діяльність письменника та громадського діяча. Як публічна світова знаменитість він багато подорожує, виступає перед аудиторіями професіоналів і громадян. Виходять його книги, присвячені трансплантології, медицині, непростій суспільно-політичній ситуації в рідній Південній Африці – друга частина автобіографії «Second Life», яка розповідає про зміну життєвих пріоритетів хірурга після легендарної операції, книга «Небажані елементи» у співавторстві із З. Сандером проти расової сегрегації та політики апартеїду в ПАР. Кошти від продажу книг Барнард спрямовує до заснованого ним у Кейптауні фонду сприяння дослідженням у галузі серцево-судинної хірургії та трансплантології.

До кінця життя Барнард консультував інших кардіохірургів, які продовжили справу його життя, брав участь у організації Оклахомського інституту трансплантології в США. У серцях мільйонів він залишився провідником прогресивних ідей, гуманізму та мудрості в медичній практиці, прикладом активної життєвої позиції. «Мене ніколи не приваблювала роль спостерігача. Або я в грі, або мені не цікаво», – говорив про себе Барнард.

Крістіан Барнард помер 2 вересня 2001 року від серцевого нападу під час відпочинку на Кіпрі. Незадовго до смерті в інтерв'ю журналу Time він залишив світу ці натхненні слова: «Пересадка серця була не такою вже великою хірургічною задачею. Головним було підготувати себе до ризику. Моя філософія в тому, що найбільший ризик у житті – це не піти на ризик».

Підготував **Дмитро Молчанов**



ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

10 РОКІВ РАЗОМ **X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ**
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ВІСЬМАТО РІЧНИЙ ДОСВІД МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИЦІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

За підтримки: Президент України, Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації, Генерального партнера: Canon

Під патронатом: Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, Організатори: Національна академія медичних наук України, ІМАПО ім. П.Л. Шупика, LMT Коаліція LMT, Офіційний партнер: Medical School

17-19 квітня 2019 року

КРАЇН 35 65 НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ 400 800 ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ 15000 100 ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

Міжнародний Виставковий Центр м. Київ, Броварський пр-т, 15 станція метро «Лівобережна»

MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я
PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

✓ Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників
✓ Науково-практичні заходи
✓ Школи та майстер-класи на діючому обладнанні

З питань участі у виставках: +380 (44) 206-10-16, med@lmt.kiev.ua
З питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99, marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA **WWW.HCM.IN.UA**

АНОНС

10 РОКІВ РАЗОМ **X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ**
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

17-19 квітня 2019 року
УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

MBЦ, м. Київ, Броварський пр-т, 15 **IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

Назустріч знаменній події

17-19 квітня 2019 р. відбудеться X Ювілейний Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині – здоров'я нації». Організують захід НАМН України, НМАПО ім. П.Л. Шупика, компанія LMT. Захід проводиться за підтримки Президента України, КМУ, МОЗ, Київської міської державної адміністрації та під патронатом Комітету з питань охорони здоров'я ВР.

Результати 9 років роботи Форуму вражають. Його відвідало більше 100 тис. фахівців з усіх куточків України та зарубіжних країн. Відбулося понад 700 конференцій, симпозіумів, семінарів, майстер-класів. Власним досвідом і цінними порадами з учасниками поділилися більше 5 тис. поважних спікерів.

На 3 дні Міжнародний виставковий центр, де проходить Форум, перетвориться на епіцентр подій. У рамках заходу відбудуться: Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO, де буде представлено повний спектр обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення від українських і зарубіжних компаній; Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO, на якій презентуватимуть лікарські препарати, парафармацевтичну продукцію, медичні вироби; VIII Міжнародний медичний конгрес, під час якого обговорюватимуться інноваційні розробки для профілактики, діагностики та лікування; MEDZOOM: акцент на досвід і професіоналізм (освітні школи й майстер-класи, що передбачають тестування обладнання й консультації).

Паралельно з Форумом відбуватимуться 2 профільні заходи: на міжнародному форумі «Менеджмент в охороні здоров'я» представники органів влади, керівники державних та приватних медичних закладів, головні лікарі та їх заступники, власники та представники бізнесу, міжнародні експерти обмінюватимуться досвідом щодо того, як адаптуватися до нових умов і налагодити якісну роботу під час реформування галузі. На VIII Міжнародній виставці медичного і оздоровчого туризму SPA&Wellness – Healthcare Travel Expo будуть представлені національні експозиції, провідні клініки, медичні та реабілітаційні центри, санаторно-курортні установи, SPA&Wellness курорти України, Польщі, Угорщини, Болгарії, Ізраїлю, Словаччини, Словенії, Туреччини, Південної Кореї, Малайзії, Румунії та багатьох інших країн.

З питань участі у виставках: тел.: +380 (44) 206-10-16, 206-10-98; e-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі: тел.: +380 (44) 206-10-99, 206-10-18; e-mail: marketing@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua

Поддержание синусового ритма при фибрилляции предсердий: когда «борьба» обоснована?

По материалам научно-практической конференции «Сердечная недостаточность и коморбидные состояния: мультидисциплинарная проблема и пути ее преодоления» (19 апреля, г. Киев)

Выбор тактики ведения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) – задача не из легких, учитывая, что большинство таких больных имеют коморбидные состояния и заболевания, влияющие на терапию ФП. Какую стратегию выбрать – контроль ритма или контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС)? Какие препараты предпочтительны для осуществления выбранной стратегии? Как сохранить достигнутый эффект? Эти и другие вопросы рассмотрел в своем докладе сопредседатель Ассоциации аритмологов Украины, руководитель отдела нарушений ритма сердца ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев.



О.С. Сычев

Профессор О.С. Сычев отметил, что одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Наличие ХСН во многом определяет выбор терапии ФП, но первый вопрос, который должен задать себе врач, столкнувшийся с такой ситуацией, – это выбор между стратегией удержания ритма и стратегией контроля ЧСС.

В современных рекомендациях по ведению пациентов с ФП отсутствует четкий ответ на данный вопрос, и главными критериями при принятии решения являются форма ФП, длительность пароксизмов, степень влияния симптомов на качество жизни пациента и то, как он переносит ФП. В целом электрическая или фармакологическая кардиоверсия рекомендована пациентам с персистирующей или длительно персистирующей ФП, с выраженными симптомами, которые сохраняются, несмотря на осуществление стратегии контроля ЧСС. Однозначно можно говорить о том, что синусовый ритм следует удерживать, если существует такая возможность, и это подтверждают результаты регистра GARFIELD (2013), которые продемонстрировали, что у пациентов с контролем ритма уровень смертности снижается на 28% по сравнению с теми, у кого отказались от данной стратегии.

При выборе между двумя способами восстановления синусового ритма – электрической и медикаментозной кардиоверсией – рекомендуется учитывать мнение пациента, который должен быть осведомлен о преимуществах каждого метода. Электрическая кардиоверсия может применяться у всех пациентов с показаниями к ее проведению как наиболее безопасный метод. Однако возможность ее проведения существует далеко не всегда: процедуру осуществляют только в клиниках, где есть обученный высококвалифицированный персонал, системы мониторинга наблюдения, возможность проведения кардиостимуляции и т.д. В этом отношении более доступным методом является медикаментозная кардиоверсия, и если мы обсуждаем особенности ведения пациентов с ФП и ХСН, то альтернативы амиодарону в этих ситуациях не существует. Амиодарон (Кордарон®) обладает убедительной доказательной базой эффективности и безопасности применения для восстановления и долгосрочного контроля синусового ритма у симптомных пациентов с ФП при наличии СН. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по ведению пациентов с ФП (2016) место амиодарона определено совершенно четко (табл.).

Кроме того, в этих рекомендациях приведены электрокардиографические (ЭКГ) признаки, при которых следует прекращать терапию антиаритмическими препаратами (ААП), в том числе амиодароном, и даны рекомендации относительно частоты мониторинга ЭКГ-параметров. Так, терапию амиодароном следует прекратить при удлинении интервала QT >500 мс, а мониторинг ЭКГ рекомендовано проводить исходно, в первую и четвертую недели от начала применения.

Амиодарон (Кордарон®) – препарат, который применяется в клинической практике более 50 лет и на сегодня остается препаратом выбора при определенных ситуациях, в частности у пациентов со структурными изменениями в сердце. В Украине накоплен значительный опыт применения амиодарона, в том числе и у пациентов с ФП и СН. Докладчик подробно рассказал о результатах многоцентрового исследования с участием таких пациентов, в котором амиодарон (Кордарон®) назначали для восстановления, а впоследствии – для контроля ритма (О.С. Сычев и соавт., 2002).

Согласно полученным результатам в среднем контроль синусового ритма удалось обеспечить у 76% пациентов (рис. 1). Через 24 мес было проведено ретроспективное обследование больных, участвовавших в исследовании, в ходе которого выяснилось, что продолжили прием рекомендованной терапии для контроля ритма только 44% пациентов. В остальных случаях произошла либо коррекция терапии (в основном на основании советов друзей или родственников), либо ее отмена. Ретроспективный анализ показал, что на протяжении 24 мес после исследования наиболее редко пароксизмы

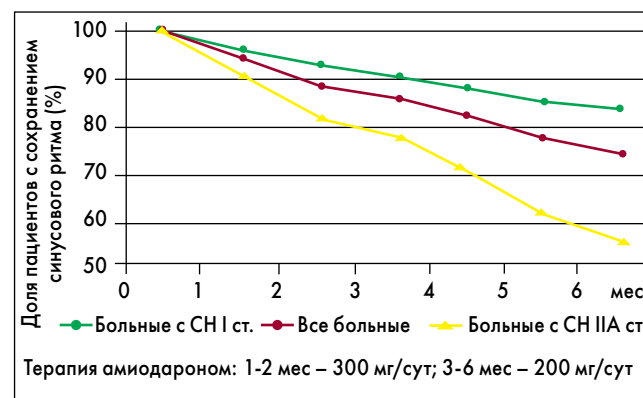


Рис. 1. Сохранение синусового ритма у больных с ФП и СН при лечении амиодароном (Кордароном)

ФП возникали у пациентов, которые продолжали прием амиодарона. У пациентов, отменивших препарат или заменивших терапию, частота развития пароксизмов отличалась незначительно (рис. 2). Более того, у всех больных, отказавшихся от антиаритмической терапии, развилась постоянная форма ФП. Таким образом, пренебрежение врачебными рекомендациями и отсутствие эффективной терапии ФП делают невозможным достижение одной из главных целей ведения таких больных – предотвращение перехода пароксизмальной и персистирующей ФП в постоянную форму.

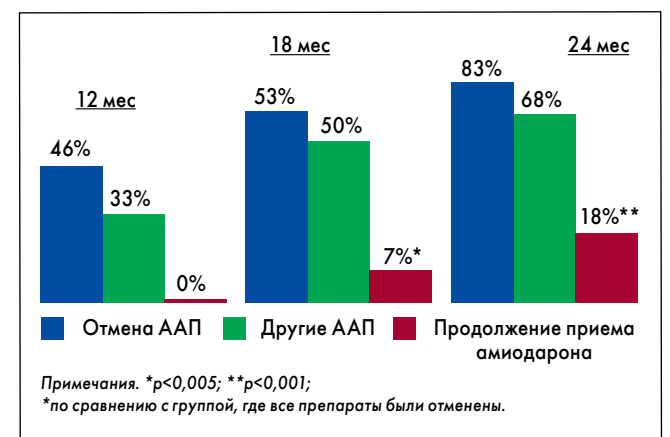


Рис. 2. Ретроспективный анализ: частота развития пароксизмов ФП

По мнению профессора О.С. Сычева, исправить ситуацию возможно только при условии обеспечения преемственности ведения пациентов с ФП и формирования более ответственного отношения к проблеме приверженности пациентов к терапии со стороны врачей первичного звена здравоохранения.

Таким образом, действующие рекомендации, данные доказательной медицины и клинический опыт позволяют сделать следующие выводы:

- контроль ритма является важным аспектом ведения пациентов с ФП, и во всех случаях, когда это возможно, следует восстанавливать и удерживать синусовый ритм с помощью того метода, который является доступным;

- у пациентов с ФП при наличии органического поражения сердца, в том числе при ХСН, и повторении рецидивов амиодарон (Кордарон®) является препаратом выбора для проведения медикаментозной кардиоверсии и для долгосрочного контроля ритма;

- неукоснительное следование врачебным назначениям и постоянный прием антиаритмической терапии – важные условия профилактики пароксизмов ФП и перехода ее в постоянную форму.

Подготовила Наталья Очеретяная



Таблица. Рекомендации по применению амиодарона для длительного удержания синусового ритма / профилактики рецидивов ФП (ЕОК, 2016)

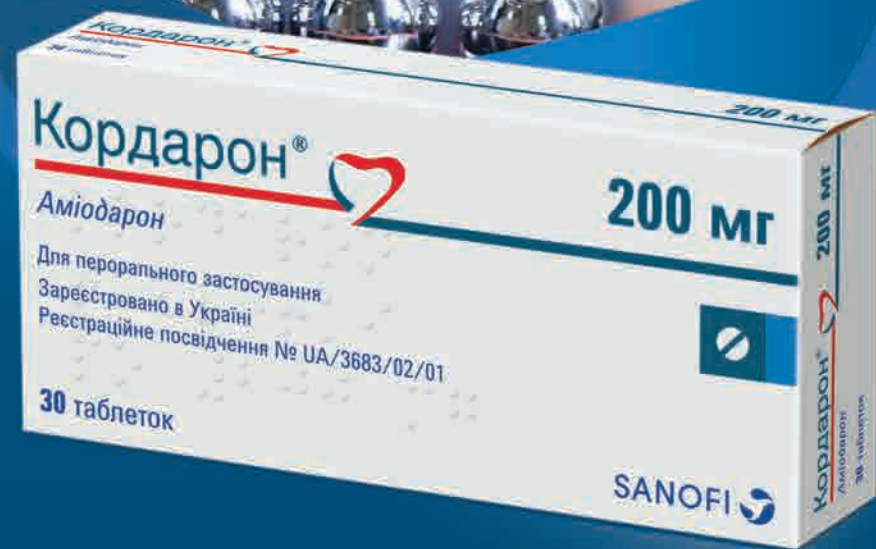
Рекомендации	Класс	Уровень
Выбор ААП должен основываться на тщательной оценке и принимать во внимание наличие коморбидностей, сердечно-сосудистого риска и потенциала для серьезной проаритмии, экстракардиальных токсических эффектов, предпочтений пациента и степени нагрузки симптомами	I	A
Амиодарон рекомендован для профилактики рецидивов симптомной ФП у пациентов с СН	I	B
Амиодарон более эффективен в профилактике рецидивов ФП, чем другие ААП, но при его назначении обычные экстракардиальные токсические эффекты, частота которых увеличивается со временем. По этой причине в первую очередь должны быть рассмотрены другие ААП	IIa	C
Необходимо периодически обследовать пациентов, которые находятся на антиаритмической терапии, для подтверждения приемлемости ее продолжения	IIa	C
В начале антиаритмической терапии необходимо рассмотреть запись ЭКГ для мониторинга ЧСС, определения удлинения интервалов QRS и QT, возникновения атриовентрикулярной блокады	IIa	B

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 ½ таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблеток на добу.

Протипоказання. Синусова брадикардія, синоатріальна 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. Відома гіперчутливість до йоду, 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, дофетилід, ібутилід), інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яка, бепридил, цизаприд, дифеманіл, доласетрон (внутрішньовенно), еритроміцин (внутрішньовенно), мізоластин, вінкамін (внутрішньовенно), моксифлоксацин, спіраміцин (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 осліплюючому світлі або із затуменням зору. Фотосенсибілізація. Деяка «невідповідність» рівня тиреоїдних гормонів (збільшення рівня Т4 при нормальному або дещо зниженому рівні Т3), за відсутності клінічних ознак дисфункції щитовидної залози, не потребує припинення лікування. Зазвичай помірне та ізольоване підвищення рівнів трансаміназ (у 1,5-3 рази вище норми), яке зникало після зменшення дози препарату або навіть спонтанно. Невеликі розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), 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 РП UA/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, симпозіумах з медичної тематики.

ОБЕРІТЬ ВІДПОВІДНУ ТІАРУ**

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця



ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА
КОМПАНІЯ РОКУ



Подвійна сила нормалізації АТ*** та органопротекція

Тіара Дуо у дозуванні:

- ♥ 160 мг валсартану/12,5 мг гідрохлортіазиду
- ♥ 80 мг валсартану/12,5 мг гідрохлортіазиду
- ♥ 160 мг валсартану/25 мг гідрохлортіазиду

Потрійна сила нормалізації АТ та потрійний захист органів-мішеней²⁻⁵

Тіара Тріо® у дозуванні:

- ♥ 5 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/160 мг валсартану
- ♥ 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/160 мг валсартану

Тіара Дуо — Р.П. № UA/16280/01/01, № UA/16280/01/02, № UA/16280/01/03.

Склад: 1 таблетка містить валсартану 80 мг і гідрохлортіазиду 12,5 мг або валсартану 160 мг і гідрохлортіазиду 12,5 мг, або валсартану 160 мг і гідрохлортіазиду 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Валсартан та діуретики. Код АТХ C09D A03. **Показання.** Есенціальна артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск крові яких відповідно не регулюється монотерапією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів Тіари Дуо або до інших похідних сульфонамідів. **Побічні реакції.** З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто: кашель, нежить, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів. З боку нервової системи: часто: головний біль, втома; нечасто: астенія, запаморочення, безсоння, тривожність, парестезії. З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: часто: біль у спині, артралгія; нечасто: біль у руках або ногах, біль у грудях, біль у шиї, артрит, розтягнення і деформації, м'язові судоми, міалгія. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 2 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Тіара Тріо® — Р.П. № UA/15069/01/01, № UA/15070/01/01.

Склад: 1 таблетка 5мг/12,5 мг/160мг містить амлодипіну бесілат у перерахуванні на амлодипін 5 мг гідрохлортіазид 12,5 мг і валсартан 160 мг. 1 таблетка 10мг/12,5 мг/160мг містить амлодипіну бесілат у перерахуванні на амлодипін 10 мг гідрохлортіазид 12,5 мг і валсартан 160 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Код АТХ C09D X01. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів, з артеріальним тиском, адекватно контрольованим комбінацією з амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду, які застосовують у вигляді трьох окремих препаратів або у вигляді двох препаратів один з яких є комбінованим. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів. Похідних дигідропірідину або до будь-якої допоміжної речовини є призначають дітям. **Побічні реакції.** Можливі реакції з боку системи крові. Та лимфатичної системи. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Література:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тіара Тріо®, Тіара Дуо. 2. Селюк М.М., Козачок М.М. «Комбінована терапія артеріальної гіпертензії – запорука успішного лікування» Український медичний вісник №9, 2016. 3. Свіщенко Є.П. «Фіксована комбінація Тіара Тріо: раціональний вибір у лікуванні пацієнта з артеріальною гіпертензією» Український медичний часопис №3 2016. 4. Березін О. Є. «Фіксовані комбінації в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією» Український медичний часопис, №4 2016. 5. Колесник Т.В. «Комбінована терапія в лікуванні артеріальної гіпертензії» журнал Здоров'я України №10, 2016. 6. Black H.R., Bailey J., Zappe D., Samuel R. Valsartan: more than a decade of experience. Drugs. 2002;62(13):1983-2005

*за результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні 2016, 2017

**тіара у контексті «дорогоцінна прикраса для голови»

***АТ – артеріальний тиск

www.choice-of-the-year.com.ua

Інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для медичних установ та лікарів.