ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я України

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

№ 4 (41)
вересень 2015 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639

Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія

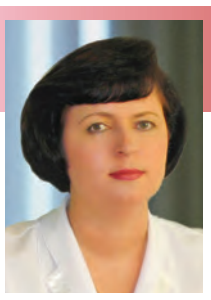


Академик НАМН Украины

Георгий Дзяк

Гипертензивная болезнь сердца

Читайте на сторінці **18**



Доктор медичних наук, професор

Олена Мітченко

Артеріальна гіпертензія та ожиріння

Читайте на сторінці **28**

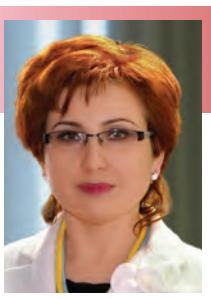


Доктор медицинских наук, профессор

Елена Несукай

Статины в клинической практике: объективно о важном

Читайте на сторінці **40**

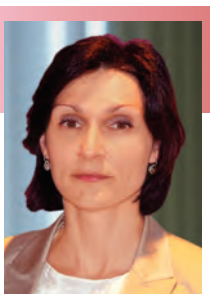


Доктор медицинских наук, профессор

Ирина Головач

Индивидуализация лечения остеопороза: специфические клинические сценарии

Читайте на сторінці **62**



Кандидат медичних наук

Олена Гарміш

Оцінка запальної активності та ефективності терапії при спондилоартритах

Читайте на сторінці **59**





Тіотриазолін®

дієва підтримка при ішемічній хворобі серця

Тіотриазолін® – це:

- оригінальний міокардіальний протектор та антиоксидант
- близько 2 мільйонів пролікованих пацієнтів щороку[1]
- переконлива доказова база[2]
- перевищуюча ефективність над іншими кардіопротекторами[3]

Діюча речовина: 1 мл розчину містить морфолінієвої солі тіазотної кислоти у перерахуванні на 100% речовину – 25 мг, що еквівалентно 16,6 мг тіазотної кислоти; 1 таблетка містить морфолінієвої солі тіазотної кислоти у перерахуванні на 100% речовину – 200 мг, що еквівалентно 133 мг тіазотної кислоти.
Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Код АТХ С01Е В.
Клінічні характеристики.
Показання. У комплексному лікуванні ішемічної хвороби серця: стенокардії, інфаркту міокарда, постінфарктного кардіосклерозу;
як додатковий засіб у терапії серцевих аритмій.
Протипоказання. Підвищена чутливість до тіазотної кислоти та до інших компонентів препарату; ниркова недостатність.
Побічні реакції. Препарат зазвичай добре переноситься. У хворих із підвищеною індивідуальною чутливістю рідко можуть виникати свербіж, висипання, кропив'янка та ін[4].

Тіотриазолін® з 1994 р. дозволений МОЗ до застосування у медичній практиці.

[1] – Внутрішні дані відвантажень Корпорації «Артеріум» за 2013 р., 2014 р.
[2] – Результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження у паралельних групах з оцінки ефективності та переносимості Тіотриазоліну у пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією II-III ФК. Дзяк Г.В. та група співавторів.
[3] – Звіт клінічного дослідження «Відкрите порівняльне, рандомізоване дослідження з оцінки ефективності та переносимості лікарського засобу Тіотриазолін, розчин для ін'єкцій виробництва ПАТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8) та таблетки виробництва ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139), у порівнянні з лікарським засобом Мілдронат, розчин для ін'єкцій та капсули виробництва АТ «Гріндекс» (Литва/Польща/Латвія), у хворих на ішемічну хворобу серця, зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК». Ю.М. Сіренко, А.Д. Радченко, К.В. Міхєєва, О.Л. Рековець, П.М. Бабич, ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, ДП «Державний експертний центр» МОЗ України, м. Київ, 2011 р.
– Вибір метаболічної терапії в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця. Нетяженко В.З., Мальчевська Т.И., Мішанич Г.І., Залевська Т.Д. Машкевич О.Г., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця // Внутрішня медицина № 1, 2010 р.
[4] – Інформацію наведено в скороченому вигляді згідно з інструкціями для медичного застосування (ІМЗ) лікарських засобів. Повна інформація викладена в ІМЗ лікарських засобів Тіотриазолін®, розчин для ін'єкцій та Тіотриазолін®, таблетки 200 мг.

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності.

P.П.UA/2931/01/02 від 18.02.2015 р. до 18.02.2020 р.; UA/5819/01/02 від 15.12.2011 р. до 15.12.2016 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

* Наклад із 15.08.2014 і 5 000 електронних адрес (дата держреєстрації 02.01.2012)

Виходить 6 разів на рік

Патогенетическое лечение подагры = снижение сердечно-сосудистого риска

По материалам конференции «Актуальные вопросы кардиологии и кардиохирургии: мировые стандарты и украинский опыт», 11 июня, г. Киев

Подагра, которую когда-то называли «болезнью королей», сегодня уже не относится к «достоянию» богатых и знаменитых. Увеличение заболеваемости подагрой – плата человечества за пищевое изобилие и излишества. Бытующие в обществе неправильные представления о здоровой пище, широкое распространение сетей быстрого питания способствуют тому, что заболеваемость подагрой охватывает все более широкие слои населения, особенно в развитых странах.

Ситуацию нельзя назвать безнадежной – сегодня для подагры, приобретшей статус «болезни изобилия», определены факторы риска, лабораторные маркеры и эффективные методы профилактики и лечения, позволяющие достигать длительной ремиссии, а в случаях начала терапии на ранних стадиях – полностью избавить пациентов от приступов заболевания. Как распознать пациентов с высоким риском развития подагры и какую терапию назначить в качестве профилактики? Как вести больных с уже развившейся подагрой в межприступный период для обеспечения стойкой ремиссии? Об этом рассказала в своем докладе **доктор медицинских наук, профессор Елена Геннадьевна Несукай (отдел некоронарных болезней сердца и ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины)**.



– Подагру, как и многие другие заболевания, можно предупредить, если врач своевременно обратит внимание на наличие факторов риска, назначит обследование и даст рекомендации, направленные на устранение или ослабление воздействия этих факторов. К немодифицируемым факторам риска развития подагры относятся мужской пол, генетическая предрасположенность, наличие хронической болезни почек. Модифицируемые факторы риска развития подагры – повышенный уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови (гиперурикемия), высокопуриновая диета, потребление алкоголя (особенно пива), ожирение, прием определенных препаратов (диуретиков), задерживающих выведение из организма МК. Соответственно типичный пациент с подагрой или высоким риском ее развития – это мужчина с ожирением, нерационально питающийся (преобладание мясных продуктов в рационе) и регулярно употребляющий спиртные напитки, например 1 бутылку пива в день. Особенное внимание сегодня привлекает такой фактор, как гиперурикемия (уровень сывороточной МК >360 мкмоль/л или >6 мг/дл). МК является конечным продуктом обмена пуринов, и ее метаболизм происходит с участием фермента ксантиноксидазы, которая участвует в превращении гипоксантина в ксантин и ксантина в ураты. МК имеет большое значение для организма: она является мощным стимулятором центральной нервной системы, взаимодействует со свободными радикалами и обладает антиоксидантными свойствами. Однако накопление МК в организме и стойкое повышение ее уровня в сыворотке крови имеют крайне негативные последствия. Накопление МК может быть связано с наследственным изменением активности ферментов метаболизма пуринов, высоким содержанием пуринов в пище, интенсивными тренировками, гибелью клеток при онкологических заболеваниях и химиотерапии. Еще один путь возникновения гиперурикемии – снижение элиминации МК почками вследствие ухудшения почечной функции и нарушения клиренса уратов. При накоплении солей МК и превышении порога растворимости в плазме (около 400 мкмоль/л) они кристаллизуются в периферических зонах с пониженной температурой, например, в мелких суставах стоп и пальцев ног. Поэтому первым признаком подагры часто является интенсивная ночная боль в больших пальцах ног. На начальных стадиях заболевания приступ проходит без какого-либо лечения, однако это лишь первый мучительный эпизод в дальнейшей истории заболевания, которая неизбежно будет иметь продолжение. При этом чем более выражена гиперурикемия, тем хуже течение подагры и тем выше частота возникновения болевых приступов.

Гиперурикемия является не только важным фактором риска и сильным диагностическим критерием подагры, но и частью сердечно-сосудистого (СС) континуума. У пациентов с гиперурикемией с большой долей вероятности можно выявить артериальную гипертензию (АГ), признаки нарушения почечной функции, сосудистые заболевания, повышенный уровень маркеров воспаления и другие факторы СС-риска.

В исследованиях, проведенных в рамках программы NHANES (оценка состояния здоровья и питания детей и взрослых в США), показано, что в популяции лиц с гиперурикемией широко распространены такие заболевания и состояния, как хроническая болезнь почек, ожирение, АГ. Установлено также, что частота встречаемости коморбидных состояний прямо коррелирует с уровнем МК. Более того, в одном из исследований NHANES отмечено, что повышенный уровень МК ассоциируется с увеличением риска СС-смерти как у пациентов с подагрой, так и без нее, причем у больных с подагрой уровень смертности возрастает более значимо, а наибольший риск СС-смерти отмечается у пациентов с уровнем МК >360 мкмоль/л.

Дальнейшее изучение связи гиперурикемии с СС-заболеваемостью позволило установить, что этот фактор оказывает как прямое (через гиперактивацию ренин-ангиотензиновой системы), так и непрямое (через снижение функции почек, возникновение гиперинсулинемии, окислительного стресса и т.д.) влияние на риск развития АГ. В международных руководствах по ведению больных АГ рекомендовано определение у них уровня сывороточной МК. В консенсусном руководстве Американской ассоциации сердца (AHA) и Американской коллегии кардиологов (ACC) 2011 г. по лечению АГ у пожилых пациентов указывается на то, что подагра является независимым фактором СС-прогноза у пожилых больных АГ.

В научных работах показано также влияние гиперурикемии на развитие и течение атеросклероза. Согласно данным литературы гиперурикемия приводит к развитию субклинического атеросклероза у лиц молодого возраста (E. Krishnan, 2001). У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) повышение уровня МК на 59,5 мкмоль/л (1 мг/дл) приводит к увеличению уровня смертности на 26%. Связь гиперурикемии со смертностью от ИБС подтверждена в метаанализе, включившем 26 клинических исследований, а в работе J.-G. Wang и соавт. (2001) продемонстрировано, что повышение уровня МК на 50 мкмоль/л от исходного увеличивает риск смерти от СС-заболеваний на 14% и от инсультов на 34%. Связь гиперурикемии с СС-смертностью подтвердили и результаты метаанализа 26 клинических исследований. В целом увеличение СС-риска при гиперурикемии сопоставимо с таковым при повышении систолического артериального давления на 10-12 мм рт. ст. Таким образом, гиперурикемия как фактор риска СС-заболеваний по своей значимости не уступает АГ, и накопленные на сегодня данные позволяют рассматривать ее как предиктор развития АГ, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и их неблагоприятных исходов, а также как фактор риска поражения органов-мишеней – сердца, мозга, почек и сосудов.

Жесткий контроль уровня сывороточной МК способствует не только предупреждению или снижению частоты приступов подагры, но и уменьшению частоты связанных с гиперурикемией коморбидных состояний. Терапевтической целью при гиперурикемии является уровень МК <360 мкмоль/л, при тяжелой подагре (тофусная форма, поражение ≥4 суставов) – <300 мкмол/л. Эти цели обозначены в рекомендациях Европейской противоревматической лиги (EULAR, 2014) и Американской коллегии ревматологии (ACR, 2012).

Препаратами первой линии для снижения уровня МК являются ингибиторы ксантиноксидазы, которые назначают в качестве патогенетической терапии после проведения лечения острой стадии подагры. Применяемая в качестве поддерживающего лечения уратснижающая терапия при условии достижения целевых уровней МК способствует предупреждению последующих обострений подагры и ее отдаленных осложнений, а также быстрому уменьшению тофусов (W. Zhang, 2006). К ингибиторам ксантиноксидазы относятся аллопуринол и фебуксостат (Аденурик). Фебуксостат – селективный ингибитор ксантиноксидазы для перорального приема, оказывающий мощное гипоурикемическое действие, был разработан как альтернатива аллопуринолу, который имеет большое количество побочных эффектов. Наиболее часто терапия аллопуринолом вызывает такие неблагоприятные реакции, как диарея и тошнота, реже отмечаются лихорадка и головная боль. Описаны также случаи развития гиперчувствительности к аллопуринолу. В связи с этим у пациентов, нуждающихся в более безопасном, но не менее эффективном лечении, фебуксостат может служить препаратом выбора для снижения уровня сывороточной МК. В отличие от аллопуринола, ингибирующего только редуцированную форму ксантиноксидазы, фебуксостат воздействует еще и на ее окисленную форму.

Установлено, что терапия фебуксостатом способствует достижению целевых уровней МК в 94% случаев. К преимуществам фебуксостата относится также возможность применения в обычных дозах у пожилых пациентов, у пациентов с легким нарушением функции печени и с легким/умеренным нарушением функции почек.

Эффективность фебуксостата в достижении целевого уровня МК продемонстрирована в клинических исследования III фазы – APEX, FACT, CONFIRMS. В комбинированных исследованиях FACT и APEX было показано, что фебуксостат эффективен в лечении пациентов с исходно высоким уровнем МК (≥600 мкмоль/л). При этом частота достижения уровня МК <360 мкмоль/л к концу периода наблюдения на фоне применения фебуксостата оказалась выше по сравнению с таковой при приеме аллопуринола. Так, терапия фебуксостатом в дозе 80 мг приводила к снижению уровня МК до целевого в 41% случаев, при применении фебуксостата в дозе 120 мг этот показатель увеличился до 48%, а при назначении аллопуринола составил всего 9%. Кроме того, в исследовании APEX было показано, что фебуксостат обеспечивает статистически достоверно более выраженное снижение уровня МК по сравнению с аллопуринолом. Фебуксостат продемонстрировал эффективность в коррекции гиперурикемии и у пациентов с нарушением функции почек: снижение уровня МК <360 мкмоль/л при применении фебуксостата в дозе 80 мг было достигнуто в 44% случаев, фебуксостата в дозе 120 мг – в 45% случаев. Аллопуринол у данной категории пациентов не использовали.

Накопленные данные в области коррекции гиперурикемии и лечения подагры позволяют сделать следующие выводы.

• Гиперурикемия является независимым фактором риска СС-заболеваний, ассоциированным с развитием АГ, инфаркта миокарда, поражением почек, метаболическим синдромом, сахарным диабетом.

• Определение уровня МК сыворотки следует рассматривать для рутинного скрининга пациентов с АГ (ESC, 2013).

• Постоянный контроль уровня МК и снижение его до значений <360 мкмоль/л способствует уменьшению частоты приступов подагры, предупреждению отсроченных осложнений, уменьшению риска развития коморбидных состояний, связанных с гиперурикемией.

• Назначение ингибиторов ксантиноксидазы является важным аспектом лечения подагры и предупреждения развития ее осложнений.

• Важными преимуществами фебуксостата являются:

– более высокая (почти в 3 раза) эффективность в снижении уровня МК по сравнению с аллопуринолом, в том числе – при изначально высоких уровнях МК;

– быстрое достижение целевого уровня МК и последующий жесткий контроль;

– обеспечение обратного регресса депонированной МК;

– высокая безопасность и хорошая переносимость, что делает фебуксостат препаратом выбора для лечения гиперурикемии и коморбидных состояний;

– отсутствие необходимости в коррекции доз у пожилых лиц и у пациентов с нарушением функции почек легкой/средней тяжести.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

Німесил®

німесулід

- 30 пакетиків з гранулятом для приготування суспензії
- 100 мг німесуліду у кожному пакетику, по 100 мг два рази на добу
- курс лікування до 15 діб

Нестероїдний протизапальний засіб[1]



- низький ризик гастроінтестинальних геморагічних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП, що широко застосовуються[2, 3, 4]
- висока антиколагеназна активність[5*]
- інгібує IL-1[6*,**], IL-6 [6*,**,7] та субстанцію "Р" [7]
- додаткове інгібування IL-8 та ФНП-α (у високих концентраціях)[8*]

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.
Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТС М01А Х17.

Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 100 мг.

Показання: Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.**

Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 діб.

Побічні дії. Анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху,нНервозність, нічні жахливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейє), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12 палої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випорожнення чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтяниця, холестаз, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичинй набряк, набряк обличчя, еритема поліформна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездужання, астенія, гіпотермія.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 02.08.2013 №684. **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Німесил®: Лабораторіос Менаріні С.А. Альфонс XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. Файн Фудс енд Фармасьютикалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджіанато, 8/10 - 24041, Брембате (БГ), Італія.

---

[1] Інструкції для медичного застосування препарата Німесил® від 10.07.2014 №483.
[2] Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L and Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.
[3] Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F and Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiology and Drug Dafety 2013 Apr;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.
[4] MDM Data, Q3-2014. PharmXplorer Data, YTD/07/2014.
[5] Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423.
[6] Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.
[7] Bianchi M, Broggini M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.
[8] Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.
* Дослідження "in vitro".
** Дослідження на тваринах.

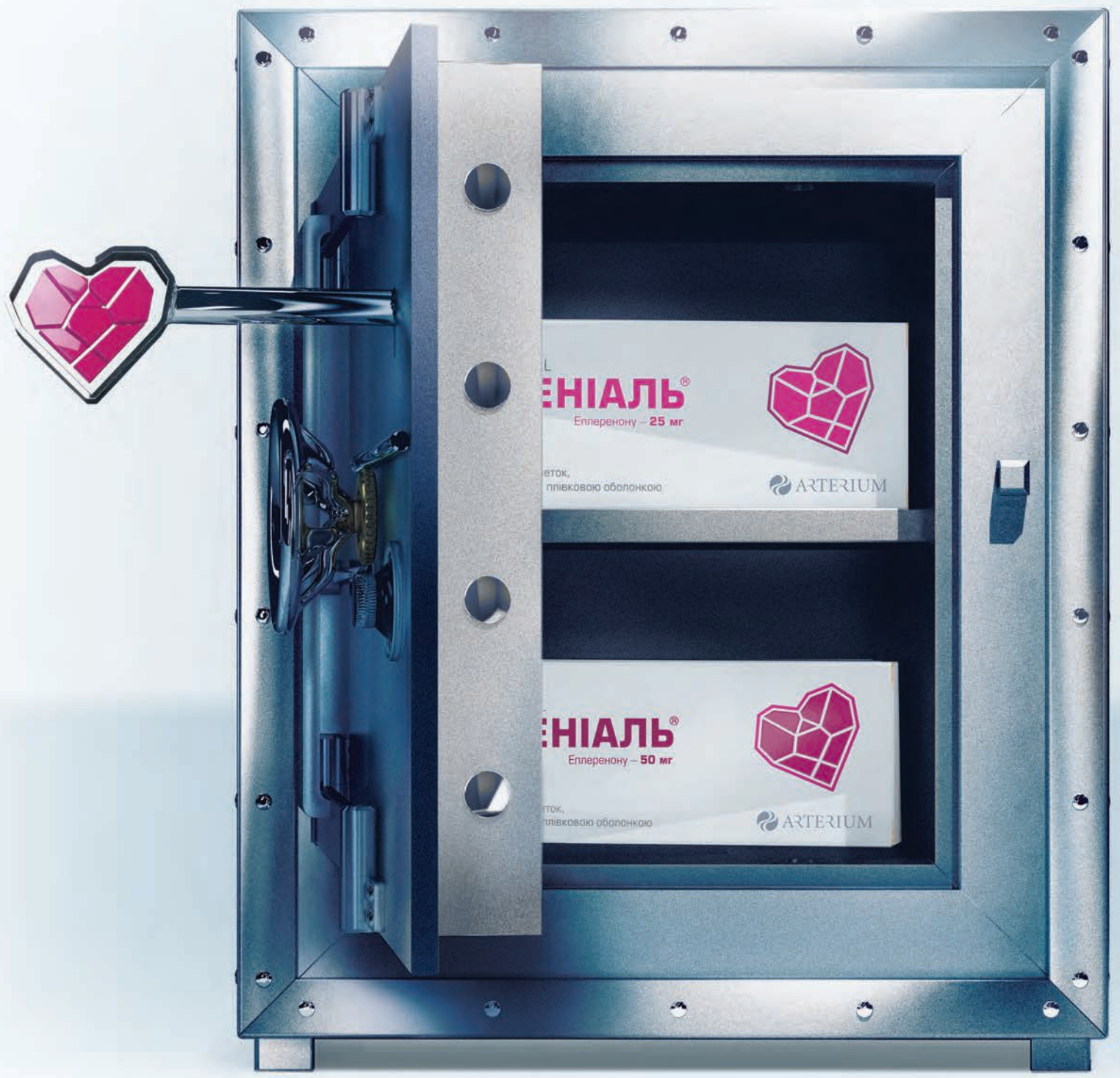
За додатковою інформацією про препарат звертайтесь за адресою:
Представництво виробника "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ" в Україні,
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89

BERLIN-CHEMIE MENARINI

РП № UA/9855/01/01
Nimes_01_2014_Visual. Затверджено до друку 12.09.2014

РЕНІАЛЬ®

МОЖЛИВІСТЬ ПРИЙНЯТИ КЛЮЧОВЕ РІШЕННЯ





РЕНІАЛЬ® (еплеренон)

селективний антагоніст рецепторів альдостерону

- достовірне зниження смертності хворих з гострим інфарктом міокарда вже на 30-й день лікування[1];
- покращення прогнозу – зниження частоти повторних інфарктів, госпіталізацій з приводу серцевої недостатності[1];
- доступна вартість лікування препаратом Реніаль® порівняно з ціною оригінального препарату[2]

Діюча речовина: еплеренон; 1 таблетка містить еплеренону у перерахуванні на 100% речовину – 25 мг або 50 мг.
Фармакотерапевтична група. Калійзберігаючі діуретики. Антагоністи альдостерону. Еплеренон.
Код АТХ С03D А04.
Фармакологічні властивості. Додавання еплеренону до стандартної схеми лікування у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (клас II–IV за класифікацією NYHA) призводить до очікуваного дозозалежного підвищення рівнів альдостерону. Аналогічно й інші дані підтверджують підвищення рівнів альдостерону та блокування рецепторів до мінералокортикоїдів. Є інформація, що еплеренон знижує ризик летального наслідку переважно за рахунок зниження смертності внаслідок порушень з боку серцево-судинної системи.
Показання. Доповнення до стандартного лікування із застосуванням бета-блокаторів з метою зниження ризику захворюваності та смертності, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями, у стабільних пацієнтів із дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка ≤ 40 %) та клінічними ознаками серцевої недостатності після нещодавно перенесеного інфаркту міокарда. Доповнення до стандартної оптимальної терапії з метою зниження ризику захворюваності та смертності, пов'язаної із серцево-судинними захворюваннями, у дорослих пацієнтів із серцевою недостатністю II класу (хронічною) за класифікацією NYHA та дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка ≤ 30 %).
Побічні реакції. Часто: інфекція; гіперкаліємія; запаморочення, непритомність; інфаркт міокарда; гіпотонія; кашель; діарея, нудота, запор; висип, свербіж; гіпергідроз. Нечасто: пієлонефрит, фарингіт; еозинофілія, гіпотиреоз; гіпонатріємія, зневоднення, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія; безсоння; головний біль, гіпоестезія; лівошлуночкова недостатність, фібриляція передсердь, тахікардія; тромбоз артерій кінцівок, ортостатична гіпотензія; блювання, здуття живота; біль у спині; холецистит; гінекомастія; астенія, нездужання. Частота невідома: ангіоневротичний набряк.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування ЛЗ Реніаль®.

1. Pitt B., White H., Nicolau J., Martinez F., Gheorghiade M., Aschermann M., van Veldhuisen D. J., Zannad F., Krum H., Mukherjee R., Vincent J. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. Aug. 2, 2005; 46: 425–31.
2. Згідно з листом ТОВ «Проксіма Рісерч» від 14 липня 2015 р. Вихідний номер №263.

Виробник ПАТ «Київмедпрепарат». До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм».
Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників.
Для використання в професійній діяльності.

№ UA/14299/01/01 від 20.03.2015 р. до 20.03.2020 р.,
№ UA/14299/01/02 від 20.03.2015 р. до 20.03.2020 р.

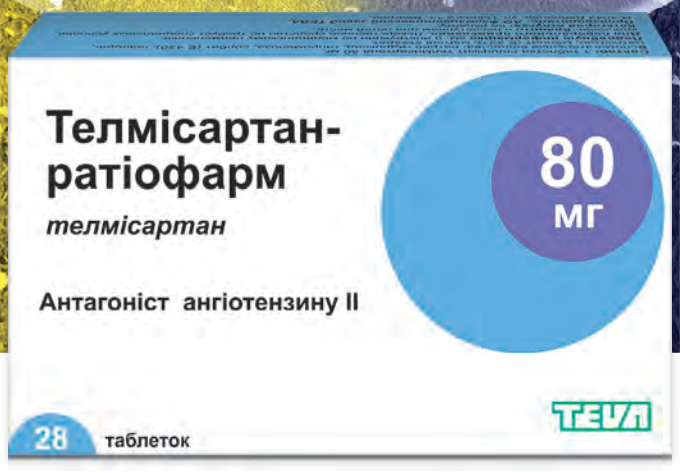
«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Телмісартан-ратіофарм

Антагоніст ангіотензину II

Інгібіторний ефект Телмісартану-ратіофарм триває більше доби і визначається до 48 годин



- **Лікування есенціальної гіпертензії**
- **Профілактика серцево-судинних захворювань у пацієнтів з:**
  - **вираженими проявами атеротромботичних серцево-судинних захворювань** (коронарна хвороба серця, інсульт або захворювання периферичних артерій в анамнезі)
  - **цукровим діабетом II типу з ускладненнями** (діагностованим ураженням органів-мішеней)

Склад. Діюча речовина: телмісартан; 1 таблетка містить телмісартану 80 мг; допоміжні речовини. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТС С09С А07. **Показання до застосування.** Лікування есенціальної гіпертензії. Профілактика серцево-судинних захворювань у пацієнтів із вираженими проявами атеротромботичного серцево-судинного захворювання (коронарною хворобою серця, інсультом або захворюванням периферичних артерій в анамнезі); цукровим діабетом II типу з ускладненнями (діагностованим ураженням органів-мішеней). **Побічні реакції.** Інфекційні захворювання; анемія, тромбоцитопенія, еозинофілія; анафілактична реакція; гіперкаліємія, гіпоглікемія (у хворих на цукровий діабет); депресія, безсоння; порушення зору; вертиго; брадикардія, тахікардія, артеріальна гіпотензія, задишка, кашель; абдомінальний біль, блювання, розлади шлунка; гіпергідроз, свербіж, висипи, ангіоневротичний набряк, кропив'янка; міалгія; порушення функції нирок; біль у грудях, астенія; та ін. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; II та III триместри вагітності; обструктивні захворювання жовчних протоків; тяжка печінкова недостатність. **Фармакологічні властивості.** Телмісартан є пероральним специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II (тип АТ1). З високою спорідненістю телмісартан заміщує ангіотензин II у місцях його зв'язування з різновидом АТ1-рецепторів, через які опосередковується дія ангіотензину II. Телмісартан селективно зв'язується з АТ1-рецептором на тривалий час, не маючи навіть часткового агоністичного впливу на нього. Телмісартан не має спорідненості з іншими рецепторами, включаючи АТ2-рецептори та інші АТ-рецептори. Телмісартан зменшує рівень альдостерону у плазмі крові, не блокує іонні канали та не знижує рівень реніну у плазмі крові. Він не призводить до інгібування ангіотензин-конвертуючого ферменту (кінінази II), ферменту, який також розкладає брадикінін. Тому, не очікується побічної дії, опосередкованої брадикініном. **Умови зберігання.** Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Термін придатності – 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ Фармацевтичний завод ТЕВА, Угорщина. **Р.П. МОЗ України** №UA/14020/01/01 від 31.10.2014. **Інформація про лікарський засіб. Характеристики та лікувальні властивості лікарського засобу. Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Затверджено: червень, 2015 р. · ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»: бульвар Дружби народів, 19, 5-й поверх, м. Київ, 01042, тел. +38 044 594 70 80 · www.teva.ua**

TELM-UA-00003 · Термін придатності промоматеріалу – червень 2017.

Вальсакор®

валсартан 80 мг, 160 мг, 320 мг

Вальсакор® Н

валсартан 80 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг, валсартан 160 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг, валсартан 320 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг

Вальсакор® HD

валсартан 160 мг/гідрохлортіазид 25 мг, валсартан 320 мг/гідрохлортіазид 25 мг

Потужне зниження артеріального тиску від ведучого виробника сартанів (1)

Вальсакор. Показання*:

- Артеріальна гіпертензія
- Серцева недостатність
- Нещодавно перенесений інфаркт міокарда

Склад: Вальсакор: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 40 мг або 80 мг або 160 мг або 320 мг валсартану; Вальсакор Н80: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 80 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор Н160: 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор HD160: 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор Н320: 320 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор HD320: 320 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТС С09С А03. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 до 18 років. Артеріальна гіпертензія (таблетки 40 мг). Лікування артеріальної гіпертензії у дітей віком від 6 до 18 років. Постінфарктний стан. Лікування клінічно стабільних пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю або асимптоматичною систолічною дисфункцією лівого шлуночка після нещодавно перенесеного (12 годин – 10 днів) інфаркту міокарда. Серцева недостатність. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск яких відповідно не регулюється монотерапією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; підвищена чутливість до будь-якого сульфонамідного препарату; тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки та холестаз; анурія, порушення функції нирок [кліренс креатині ну <30 мл/хв.], гемодіаліз; рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпокальціємія або симптоматична гіперурикемія, вагітність та період годування груддю. **Побічні реакції.** зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищена чутливість, включаючи сироваткову реакцію, підвищення калію у сироватці крові, гіпонатріємія, запаморочення, постуральне запаморочення, втрата свідомості, головний біль, безсоння, зниження лібідо, вертимо, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, серцева недостатність, васкуліт, кашель, фарингіт, риніт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусні інфекції, абдомінальний біль, нудота, діарея, підвищення значень печінкової проби, включаючи підвищення білірубіну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж, міалгія, артралгія, ниркова недостатність та порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, підвищення креатиніну у сироватці крові, підвищення азоту сечовини у крові, астенія, підвищена втомлюваність. **Фармакологічні властивості.** Валсартан – це активний, специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II. Він діє селективно на підтип рецепторів АТ1, відповідальних за відомі ефекти ангіотензину II. Валсартан не пригнічує активності АПФ (відомого також як кініназа II), що перетворює ангіотензин I на ангіотензин II та каталізує розпад брадикініну. Антагоністи ангіотензину II не спричинюють кашлю, оскільки не впливають на активність ангіотензинперетворювального ферменту і не посилюють продукцію брадикініну та субстанції Р. Лікування валсартаном пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводило до зниження артеріального тиску, не впливаючи на частоту серцевих скорочень. В комбінації з гідрохлортіазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску.
Відпускається за рецептом лікаря. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.



Лоріста®

лозартан 25 мг, лозартан 50 мг, лозартан 100 мг

Лоріста® Н

лозартан 50 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг, лозартан 100 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг

Лоріста® HD

лозартан 100 мг/гідрохлортіазид 25 мг

Доведена ефективність в зниженні АТ за наявності високодозових комбінацій (2)

Лоріста. Показання**:

- Артеріальна гіпертензія у дорослих і дітей старше 6 років
- Лікування захворювань нирок у пацієнтів з АГ і ЦД 2-го типу
- Серцева недостатність
- Зниження розвитку інсульту у пацієнтів з АГ та гіпертрофією лівого шлуночка

Склад: Лоріста: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг або 100 мг лозартану калію; Лоріста Н: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг лозартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Лоріста Н100: 100 мг лозартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Лоріста HD: 100 мг лозартану та 25 мг гідрохлортіазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТС С09С А01. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Лозартан і діуретики. Код АТС С09D А01. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих, а також у дітей старше 6 років. Лікування захворювання нирок у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом II типу з протеїнурією ≥ 0,5 г/добу – як частина антигіпертензивної терапії. Лікування хронічної серцевої недостатності (у пацієнтів віком 60 років та старше), коли застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) вважається неможливим з причини несумісності, особливо при кашлі, або протипоказане. Пацієнтів із серцевою недостатністю, стан яких стабілізувався при застосуванні інгібітору АПФ, не слід переводити на лікування лозартаном. У пацієнта фракція викиду лівого шлуночка повинна становити ≤ 40 %, стан має бути клінічно стабільним, також пацієнтові слід дотримуватися встановленого режиму лікування щодо хронічної серцевої недостатності. Зниження ризику розвитку інсульту у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією і гіпертрофією лівого шлуночка, що документально підтверджено за допомогою ЕКГ. Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких відповідно не регулюється тільки лозартаном або гідрохлортіазидом. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до лозартану, гідрохлортіазиду, речовин, що є похідними сульфонамідів, або до будь-яких допоміжних речовин препарату. Гіпокаліємія або гіперкальціємія, резистентна до терапії. Тяжкі порушення функції печінки; холестаз та обструкція жовчовивідних шляхів. Рефрактерна гіпонатріємія. Симптоматична гіперурикемія/подагра. II та III триместри вагітності. Період годування груддю. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв). Анурія. **Побічні реакції.** часто – головний біль, запаморочення; безсоння; кашель, інфекції верхніх дихальних шляхів, закладеність носа, синусит, розлади з боку синусових пазух; абдомінальний біль, нудота, діарея, диспепсія; м'язові судоми, біль у спині, біль у ногах, міальгія; астенія, втома, біль у грудині; нечасто – анемія, пурпура Геноха-Шенлейна, екхімоз, гемоліз; подагра; нервозність, парестезія, периферична невропатія, тремор, мігрень, втрата свідомості; затуманений зір, печіння/поколювання в очах, кон'юнктивіт, зниження зорової активності; вертиго, дзвін у вухах; артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, стерналгія, стенокардія, AV-блокада II ступеня, інсульт, інфаркт міокарда, часте серцебиття, аритмії (фібриляція передсердь, синусова брадикардія, тахікардія, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків), васкуліт; алопеція, дерматит, сухість шкіри, еритема, почервоніння, фоточутливість, свербіж, висипання, кропив'янка, підвищене потовиділення; ноктурія, часте сечовиділення, інфекції сечовивідних шляхів; зниження лібідо, імпотенція; відчуття страху, тривожний розлад, панічний розлад, сплутаність свідомості, депресія, анормальні сновидіння, розлади сну, сонливість, порушення пам'яті; фарингальний дискомфорт, фарингіт, ларингіт, задишка, бронхіт, носова кровотеча, риніт, закладеність дихальних шляхів; запор, зубний біль, сухість у роті, метеоризм, гастрит, блювання, анорексія; біль у руках, набряк суглобів, біль у колінах, біль у скелетно-м'язовому апараті, біль у плечах, тугорухливість, артралгія, артрит, коксалгія, фіброміалгія, слабкість м'язів; набряк обличчя, гарячка; гіперкаліємія, незначне зниження гематокриту та гемоглобіну; незначне зниження рівнів сечовини та креатиніну в сироватці; рідко – анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, кропив'янка. **Фармакологічні властивості.** Лозартан є синтетичним пероральним антагоністом рецепторів ангіотензину II (тип АТ1). Ангіотензин II, потужний вазоконстриктор, є основним активним гормоном ренін-ангіотензинової системи та важливим детермінантом патофізіології артеріальної гіпертензії. Лозартан селективно блокує рецептори ангіотензину II (тип АТ1). In vitro та in vivo лозартан та його фармакологічно активний метаболіт карбонової кислоти Е-3174 блокують всі фізіологічно відповідні дії ангіотензину II, незважаючи на джерело та шлях його синтезу. В комбінації з гідрохлортіазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску. **Категорія відпуску.** Відпускається за рецептом лікаря. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції з медичного використання препарату.
Р.П. Лоріста Н100 №UA/12084/01/01 від 30.05.2012 №403; Лоріста № UA/5516/01/01; UA/5516/01/02; UA/5516/01/03; UA/5516/01/04 від 25.01.2012 №47



1. In Central, Eastern and South –Eastern Europe(ref: IMS, IMS MV, Intellix,Medicube, Pharmazoom, Pharmexpert, Pharmstandart 1-6 2014).

2. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Моніторінг ефективності та безпеки лозартану та його комбінації з гідрохлортіазидом у хворих на артеріальну гіпертензію: результати дослідження РЕЗУЛЬТАТ//Кардіологія 2012; 10: 9-14

За детальнішою інформацією звертайтеся:
ТОВ «КРКА УКРАЇНА»
01015, Україна, м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, секція «В-Г», 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

KRKA

Лечение артериальной гипертензии: проблемы индивидуализации терапии

По материалам научно-практической конференции «Медико-социальные аспекты артериальной гипертензии в Украине» (г. Львов)

Успешное лечение артериальной гипертензии (АГ) и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений – одна из тех целей, на пути к которым врачу предстоит решить множество нелегких задач. На эффективность контроля артериального давления (АД) влияет огромное количество факторов – индивидуальные особенности пациента, свойства препарата, причины и течение заболевания и многие другие. Какие из них могут использоваться сегодня в качестве критериев выбора средства для лечения АГ, и когда следует ориентироваться на эти критерии? Данные вопросы обсуждались в ходе выступления руководителя отдела гипертонической болезни ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Евгении Петровны Свищенко.



– Вопросы о влиянии различных факторов на эффективность антигипертензивных средств неоднократно становились предметом дискуссий, однако четких критериев, которые было бы удобно использовать в реальной клинической практике при выборе терапии, на сегодня не так много. К патогенетическим критериям выбора антигипертензивных препаратов относятся признаки гиперсимпатикотонии (высокое пульсовое АД у лиц молодого возраста, тахикардия) и склонность к задержке жидкости (отеки). В первом случае оправдано включение в схему антигипертензивной терапии бета-адреноблокаторов, во втором – диуретиков.

Что касается демографических критериев, то в клинических исследованиях и аналитических работах изучено влияние на эффективность антигипертензивных препаратов таких факторов, как пол и возраст. Отдельные данные о том, что антигипертензивные средства оказывают эффекты разной степени выраженности в зависимости от пола, не были подтверждены, и единственное, о чем можно говорить с уверенностью: распространенный побочный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – сухой кашель – у женщин встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин.

Поэтому сегодня речь может идти только о таком критерии, как возраст пациентов, хотя и в отношении роли этого фактора у международных экспертов нет единого мнения.

Так, рекомендации Британского Национального института качества медицинской помощи (NICE) 2011 г. по лечению АГ базируются на возрастном критерии. Британские эксперты рекомендуют начинать антигипертензивное лечение с ИАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) у пациентов в возрасте до 55 лет. Больным старше 55 лет рекомендованы с этой целью антагонисты кальция. Комбинация блокатора ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – ИАПФ/БРА – и антагониста кальция рекомендована всем пациентам при неэффективности монотерапии, а следующий этап лечения предполагает подключение диуретика.

В 2013 г. вышли в свет рекомендации по лечению АГ Американского общества гипертензии и Международного общества гипертензии (ASH/ISH), которые также основаны на возрастном подходе с учетом степени тяжести АГ. Пациентам с уровнем АД 140/90-159/99 мм рт. ст. в возрасте до 60 лет американские эксперты рекомендуют начало лечения с монотерапии ИАПФ или БРА, тогда как больным старше 60 лет в качестве препаратов выбора рекомендованы антагонисты кальция или тиазидные диуретики. При неэффективности монотерапии назначаются комбинации препаратов этих групп – двух- или трехкомпонентные в зависимости от степени тяжести АГ.

В отличие от руководств NICE и ASH/ISH в руководстве Объединенного национального комитета США по предупреждению, выявлению, оценке и терапии повышенного АД (JNC-8) 2014 г. возраст пациентов в качестве критерия для выбора антигипертензивной терапии не используется. Авторы рекомендаций JNC-8 предлагают выбор стартового антигипертензивного препарата из четырех групп независимо от возраста пациента: тиазидный/тиазидоподобный диуретик, антагонист кальция, ИАПФ, БРА в монотерапии или в комбинациях. Эти же препараты рекомендованы больным любого возраста с сахарным диабетом без поражения почек. При наличии поражения почек в качестве препаратов первой линии терапии применяются ИАПФ и БРА в монотерапии или в комбинации с другими препаратами.

Мнение экспертов JNC совпадает с выводом, сделанным в 2008 г. группой TTC (Trialists' Collaborative Group), о пользе снижения АД и для пациентов, не достигших 65 лет, и тех, кто перешагнул этот возрастной порог, в то время как убедительные доказательства того, что эффективность разных классов препаратов зависит от возраста, не получены.

Сегодня мы ориентируемся на обновленное руководство Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC) 2013 г., в котором в качестве препаратов первой линии рекомендованы диуретики (тиазидные, хлорталидон, индапамид), бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ИАПФ/БРА. В данных рекомендациях отсутствуют указания на использование демографических, патогенетических или других критериев выбора препарата, однако нельзя отрицать их наличие и возможность применения в клинической практике с целью индивидуализации антигипертензивной терапии.

Еще один аспект, который не освещен в современных версиях международных рекомендаций, но активно изучается сегодня, – это возможность повышения эффективности контроля АД с помощью хронотерапии. Хронотерапия – подход, который был предложен с целью повышения эффективности антигипертензивного лечения на основании индивидуальных особенностей пациентов и особенностей механизмов действия препаратов. Например, оптимальное время приема для бета-адреноблокаторов, снижающих активность симпатической нервной системы, – утренние часы. Утром также предпочтительно принимать диуретики – это более удобно для пациентов. Что касается блокаторов РАС – ИАПФ и БРА, – то некоторые данные указывают на то, что эти препараты, возможно, лучше принимать на ночь. Такой метод, например, используется с целью нормализации суточного профиля АД у пациентов с ночными подъемами АД (профиль «найт-пикер») или его недостаточным снижением («нон-диппер»). Известно, что суточные колебания АД – физиологический феномен, нарушение которого в определенных ситуациях может играть значимую роль в возникновении фатальных сердечно-сосудистых осложнений АГ. Например, частота развития инфарктов, инсультов и внезапной сердечной смерти наиболее высока в утренние часы, когда уровни АД самые высокие. С другой стороны, нередко у пациентов с небольшим повышением АД в дневные часы именно высокие цифры ночного АД являются фактором риска тяжелых поражений органов-мишеней, в частности гипертрофии левого желудочка сердца (ГЛЖ). Это было подтверждено в нашем исследовании, продемонстрировавшем, что у пациентов «дипперов» на протяжении 10 лет медленнее прогрессируют почечная дисфункция и ГЛЖ по сравнению с «нон-дипперами» (Е.П. Свищенко и соавт., 2005). Показано также, что прогноз выживаемости у пациентов с суточным профилем АД по типу «нон-диппер» и «найт-пикер» хуже по сравнению с теми, у кого циркадные ритмы АД не нарушены (I. Z. Ben-Dov, 2007).

В последнее время появились данные, что назначение пациентам с нарушенным суточным профилем АД хотя бы одного антигипертензивного препарата на ночь сопровождается существенным снижением риска сердечно-сосудистых осложнений. Одним из первых исследований, способствовавших привлечению внимания к этой проблеме, стала работа R.C. Hermida (2005). В этом исследовании назначение на ночь 160 мг валсартана пациентам из группы «нон-диппер» на протяжении 3 мес обеспечивало большее снижение АД ночью, при этом снижение АД в дневные часы было сопоставимо с таковым в группе утреннего приема препарата. Важно понимать, что данный эффект был обусловлен не только высокой концентрацией в крови действующего вещества в ночные часы, но и тем, что валсартан эффективно блокирует РАС, активность которой резко повышается во время сна. Таким образом, в ряде случаев врач может рекомендовать прием блокаторов РАС – ИАПФ и БРА – перед сном, и валсартан – один из наиболее широко используемых сегодня антигипертензивных препаратов – является оптимальным выбором для многих пациентов, поскольку обладает не только выраженным и длительным антигипертензивным эффектом, но и хорошим профилем безопасности и прекрасной переносимостью.

В отделе гипертонической болезни сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины накоплен большой опыт применения генерического валсартана – препарата Вальсакор, производитель которого – европейская компания KRKA – хорошо известен украинским врачам и пациентам. Наш опыт применения Вальсакора в повседневной практике и в ходе клинических исследований свидетельствует о том, что его назначение существенно повышает вероятность перевода больных АГ из групп «нон-диппер» и «найт-пикер» в группу «диппер». Так, в одном из исследований, проведенных в нашем отделе, назначение Вальсакора на ночь способствовало уменьшению доли пациентов с профилем АД «нон-диппер» с 41 до 20%. В практическом отношении это означает снижение риска поражения органов-мишеней и в перспективе – увеличение продолжительности жизни больных. Таким образом, нормализация суточного профиля АД – одна из важных задач ведения пациентов с АГ, и наш собственный опыт показывает, что валсартан (Вальсакор) эффективен в этом отношении.

Назначение валсартана может быть не только приемом индивидуализированного лечения АГ, но и тем универсальным подходом, который позволяет избежать неоправданной потери времени и средств при использовании метода проб и ошибок, обеспечить быстрое достижение целевых значений АД и снижение сердечно-сосудистого риска, а также сохранить приверженность больных к терапии. Валсартан может быть назначен пациентам с АГ любого возраста, а отсутствие на фоне его применения сухого кашля – частого побочного эффекта ИАПФ – снижает вероятность прекращения терапии. К тому же данный побочный эффект не столь безобиден: установлено, что отек Квинке – тяжелая аллергическая реакция, сопряженная с высоким риском смерти, – в 10 раз чаще встречается у тех пациентов, у которых развивался кашель на фоне терапии ИАПФ (Morimoto et al., 2004).

Валсартан – препарат, который стал лидером продаж в кардиологическом сегменте в США в 2014 г., и этот факт служит очередным подтверждением того, что сартаны в последние годы занимают одно из ведущих мест в мировой клинической практике, потеснив при этом ИАПФ. Присутствие на украинском рынке качественных и доступных европейских генерических сартанов позволяет надеяться, что позиции этой группы препаратов укрепятся и в нашей стране. Единственное, что для этого требуется, – преодоление врачебной инертности и создание у врачей заинтересованности в достижении необходимых результатов лечения АГ.

На украинском рынке Вальсакор представлен как в виде монопрепарата в дозах 80 мг, 160 мг и 320 мг, так и в виде комбинации с диуретиком гидрохлортиазидом в дозах 12,5 мг (Вальсакор® Н 80, Вальсакор® Н 160, Вальсакор® Н 320) и 25 мг (Вальсакор HD 160, Вальсакор HD 320). Максимальная суточная доза валсартана составляет 320 мг; сегодня мы имеем возможность назначать тяжелым пациентам с высокими цифрами АД фиксированные комбинации валсартана как в дозе 320 мг в комбинации с гидрохлортиазидом, так и в более низких дозах. Наличие таких комбинаций позволяет не только повысить эффективность антигипертензивной терапии в сложных ситуациях, но и сделать ее более гибкой благодаря выбору оптимальной дозы диуретика.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

Довіра до препаратів КРКА – це довіра до європейських інновацій і високої якості

ЦІНУ ЗНИЖЕНО*





Вальсакор® *валсартан*

Вальсакор® Н *валсартан, гідрохлортіазид*

Вальсакор® HD *валсартан, гідрохлортіазид*

Перемога Вашого серця!



ПРЕНЕСА® *периндоприл*

ПРЕНЕСА® Оро Таб *периндоприл*

КО-ПРЕНЕСА® *периндоприл та індапамід*

Більше ніж просто лікування артеріальної гіпертензії!

Роксера® *розувастатин*

Нестримна сила!







Вальсакор. Склад. Вальсакор (валсартан) 80 мг, 160 мг №28, №84, 320 мг №28: Вальсакор Н, Вальсакор HD (валсартан + гідрохлортіазид) 80/12,5 мг, 160/12,5 мг, 160/25 мг №28, №84, 320/12,5 мг, 320/25 мг №28. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Прості препарати антагоністів ангіотензину **II**. Код АТС С09С. Антагоністи ангіотензину **I** і діуретики. Код АТС С09D. Показання. Артеріальна гіпертензія. Лікування артеріальної гіпертензії у 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. Спосіб застосування та дози. Вальсакор застосовують незалежно від прийому їжі. При лікуванні АГ початковою дозою є Вальсакор 80 мг. Якщо цієї дози недостатньо для досягнення цільового рівня АТ, рекомендується перевести пацієнта на Вальсакор Н 80 або Вальсакор 160 мг, або Вальсакор Н 160, або Вальсакор HD 160; максимальна добова доза — 320 мг валсартану. Для дітей з масою тіла менше 35 кг початкова доза становить 40 мг на добу, з масою тіла 35 кг і більше — 80 мг 1 раз на добу. Побічні реакції. Запаморочення, поступальне запаморочення, гіпотензія, ортостатична гіпотензія, ниркова недостатність і порушення функції нирок*, гостра ниркова недостатність, астенія, втома, підвищення креатинину в сироватці*, ангіоневротичний набряк*, абдомінальний біль, нудота, діарея, кашель, фарингіт, риніт, синусит, серцева недостатність, втрата свідомості, синкопе, головний біль, гіперкаліємія, вертиго, знеболювання, парестезія, затуманення і нечіткість зору, порушення зору, дзвін у вухах, отит середнього вуха, агранулоцитоз, лейкопенія, гемолітична анемія, пригнічення функції кісткового мозку, депресія, розлади сну, серцеві аритмії, зупинка дихання, включаючи пневмоніт і набряк легенів, втрата апетиту, блювання, запор, дискомфорт у шлунково-кишковому тракті, панкреатит, внутрішньопечінковий холестаз або жовтяниця, кропив'янка та інші форми висипань, фоточутливість, некротизуючий васкуліт і токсичний епідермальний некроліз шкіри, шкірні реакції, подібні реакціям червоного вовчака, реактивація шкірних проявів червоного вовчака, імпотенція. Невідома частота виникнення: зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищена чутливість, включаючи сироваткову реакцію, ангіоневротичний набряк, підвищення калію в сироватці крові, васкуліт, підвищення показників функції печінки, включаючи підвищення білірубіну в сироватці, висип, свербіж, міалгія, підвищення азоту сечовини в крові, інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусні інфекції, втрата свідомості, некардіогенний набряк легенів, підвищення сечової кислоти в сироватці крові. Фармакологічні властивості. Валсартан є пероральним активним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II. Він діє вибірково на підтип рецепторів АТ1, які відповідальні за відомі ефекти ангіотензину **II**. Застосування валсартану у пацієнтів з АГ приводило до зниження артеріального тиску без впливу на частоту пульсу. В комбінації з гідрохлортіазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних представників. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції з медичного використання препарату.

Пренеса®. Склад: діюча речовина: периндоприлу терт-бутиламін; 1 таблетка містить 2 мг, або 4 мг периндоприлу у вигляді солі терт-бутиламіну. Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Периндоприл. Код АТС С09А А04. Клінічні характеристики. Показання. Артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів із документально підтвердженою стабільною ішемічною хворобою серця. Довготривале лікування зменшує ризик виникнення інфаркту міокарда та серцевої недостатності (за результатами дослідження EUROPA). Запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями. Лікувальні властивості. Периндоприл виявляє активність при слабкій, помірній і тяжкій артеріальній гіпертензії. Він знижує систолічний та діастолічний артеріальний тиск як у положенні лежачи, так і в положенні стоячи. Периндоприл знижує загальний периферичний опір, що призводить до зменшення системного артеріального тиску. Збільшення периферичного кровообігу відбувається практично без зміни частоти серцевих скорочень. Як правило, відбувається збільшення ниркового кровотоку, при цьому швидкість клубочкової фільтрації практично не змінюється. Побічні реакції: порушення сну та настрою, головний біль, запаморочення, вертиго, парестезія. Дуже рідко поширені: затьмарення свідомості, порушення зору, шум у вухах, артеріальна гіпотензія, аритмія, стенокардія, інфаркт міокарда, інсульт, васкуліт, кашель, диспное, бронхоспазм, еозинофільна пневмонія, риніт, нудота, блювання, біль у животі, дисгевзія, розлади травлення, діарея і запор, сухість у роті, панкреатит, цитолітичний або холестатичний гепатит, висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизової оболонки, язика, голосової щілини, гортані, кропив'янка, поліморфна еритема, м'язові судоми, ниркова недостатність, гостра ниркова недостатність, імпотенція, астенія, підвищення потовиділення, зниження рівня гемоглобіну, гематокрит, тромбоцитопенія, лейкопенія/нейтропенія, випадки агранулоцитозу і панцитопенії, підвищення сечовини в крові та креатиніну в сироватці крові, виникнення оборотної гіперкаліємії, особливо у пацієнтів з ниркову недостатністю, тяжкою серцевою недостатністю, реноваскулярною гіпертензією. Підвищення рівня печінкових трансаміназ і рівня білірубіну в сироватці крові відзначались як рідко поширені. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних представників. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції з медичного використання препарату.

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 ГМК-КоА-редуктази. Код АТС С10А А07. Показання. Гіперхолестеринемія: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія; гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. Лікування атеросклерозу. Діти та підлітки. Лікування первинної гіперхолестеринемії або змішаної дисліпідемії внаслідок гетерозиготної родинної гіперхолестеринемії. Протипоказання. Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, в тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансаміназ більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв); міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень; супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засобів контрацепції; дітям віком до 10 років. Спосіб застосування та дози. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи дієтові рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. Таблетку ковтають цілою, запиваючи водою. Лікування гіперхолестеринемії. Рекомендована початкова доза становить 5 мг чи 10 мг перорально 1 раз на добу. Підбираючи початкову дозу слід враховувати індивідуальний рівень холестерину у пацієнта та серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. У пацієнтів з порушенням функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну <60 мл/хв) рекомендована початкова доза становить 5 мг та протипоказані дози 30 мг та 40 мг. Пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок застосування Роксери протипоказано. Побічні реакції. Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. Загальний стан. Астенія. З боку імунної системи. Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк. З боку ендокринної системи. Цукровий діабет (залежить від наявності факторів ризику). З боку нервової системи. Головний біль, запаморочення. З боку травної системи. Запор, нудота, біль у животі, панкреатит. З боку шкіри та підшкірної клітковини. Свербіж, висип та кропив'янка. З боку скелетно-м'язової системи. Міалгія, міопатія та рабдоміоліз. З боку нирок. Протеїнурія. З боку печінки. Збільшення рівня трансаміназ. Лабораторні показники. Як і з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, можливе дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинкінази. Також можливе підвищення рівнів HbA1c. Фармакологічні властивості. Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90% максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та підтримується протягом лікування. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10%). Він піддається тільки мінімальному метаболізму на основі P450 і цей метаболізм не є клінічно важливим. Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 30, 60 або 90 таблеток в упаковці. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних представників. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції з медичного використання препарату.

2015-00244495

* Під зниженням ціни мається на увазі зниження ціни на Пренесу 4 мг № 30, Пренесу 8 мг № 30, Ко-Пренесу 8мг/2,5 №30, Пренесу оро таб. 8 мг № 30, Нольпазу таблетки 20 мг № 14, 40 № 14, 20 мг № 28, 40 мг № 28 та Нольпазу флакони на всі форми Вальсакору, всі форми Роксери від заводу – виробника КРКА д.д. Ново Место для дистриб'юторів на території України з 01.09.2015

За детальною інформацією звертатися
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

KRKA

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

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Патогенетическое лечение подагры = снижение сердечно-сосудистого риска
Е.Г. Несукай . . . 3

«Территория безопасности»: объединяя усилия в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений
Л.М. Чернуха, В.И. Медведь, А.Н. Пархоменко и др. . . . 12-13

Артеріальна гіпертензія та ожиріння
О.І. Мітченко, М.Н. Мамедов, Т.В. Колесник та ін. . . . 28

Эндотелиальная дисфункция как мультидисциплинарная проблема
В.Ю. Жаринова . . . 45, 48

КАРДІОЛОГІЯ

Лечение артериальной гипертензии: проблемы индивидуализации терапии
Е.П. Свищенко . . . 7

Клиническое подтверждение эффективности розувастатина КРКА в лечении гиперлипидемии с акцентом на дополнительные дозировки
S. Brus . . . 15-17

Гипертензивная болезнь сердца. Почему терапевты и кардиологи эту международную трактовку поражения сердца у больных с артериальной гипертензией сводят только к трем буквам – ГЛЖ?
Г.В. Дзяк, А.М. Василенко, В.А. Потабашний и др. . . . 18-20

Профилактика цереброваскулярных осложнений у пациентов с артериальной гипертензией
Е.Г. Несукай . . . 21

Новости Европейского конгресса по СН
П. Пониковски, К. Маак . . . 22

Европейский конгресс кардиологов – 2015: обзор главных событий . . . 24-25

Антагонисты альдостерона у пациентов с кардиоваскулярной патологией: фокус на безопасность . . . 26-27

Антитромботическая терапия у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений
О.С. Сычев, А.А. Ханюков, Ю.И. Карпенко . . . 30-31

Эффективность тройной комбинации периндоприла/индапамида плюс амлодипин при лечении артериальной гипертензии у пациентов высокого риска: результаты исследования PIANIST . . . 32

Консенсус експертів «Роль та місце інноваційного прямого перорального антикоагулянта ривароксабану в лікуванні та профілактиці тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії» . . . 34-37

Актуальные вопросы кардиологии и кардиохирургии: мировые стандарты и украинский опыт
Б.М. Тодуров, А.В. Хохлов, А.Н. Дружина и др. . . . 37-38

Статины в клинической практике: объективно о важном
Е.Г. Несукай . . . 40-41

К вопросу «Существует ли разница между антигипертензивными препаратами в снижении риска кардиоваскулярных событий?»
А.Д. Радченко . . . 43-44

Обзор доказательной базы комбинации валсартана и амлодипина . . . 47

Современная антигипертензивная терапия: выбор в пользу эффективных и доступных препаратов . . . 50

РЕВМАТОЛОГІЯ

Пациент с остеоартритом и коморбидной патологией: рациональные подходы к лечению
А.Л. Верткин, А.В. Наумов, Л.И. Алексеева и др. . . . 54-55

Мультидисциплинарные проблемы в ревматологии: мнения специалистов
О.Б. Яременко, В.И. Медведь, О.П. Витовская . . . 56-57

Уніфіковані методи оцінки функції хребта та запальної активності хвороби при спондилоартритах
О.О. Гарміш . . . 59-61

Индивидуализация лечения остеопороза: специфические клинические сценарии
И.Ю. Головач . . . 62-63

німесулід
Німесил®

30 пакетиків із гранулятом для приготування суспензії
100 мг у кожному пакетику по 100 мг два рази на добу
курс лікування до 15 днів

влучно досягнута ціль
ЦОГ-2



висока гастроінтестинальна безпека[1]
висока антиколагеназна активність, зменшення деструкції хрящової тканини[2]
додаткове інгібування IL-1, IL-6, та ФНП-α[3]

Інформація про лікарський засіб
Німесил®. Реєстраційне свідоцтво МЗ України № UA/9855/01/01 от 10.07.2009. **Діюча речовина.** Німесулід. **Лікарська форма.** Гранули для приготування суспензії для перорального применения. В 1 пакеті содержится 100 мг німесуліда. **Фармакотерапевтична группа.** Нестероїдні протизапальні препарати. **Код АТС** М01АХ17. **Показання.** Острий больовий синдром. Симптоматичне лечение остеоартрита с больовим синдромом. Первічная дисменорея. Німесулід следует применять только в качестве препарата второй линии. Решение о назначении німесуліда необходимо принимать на основе оценки всех рисков для конкретного пациента. **Протипоказання.** Повышенная чувствительность к німесуліду или любому компоненту препарата. Гіперергические реакции в анамнезе (бронхоспазм, ринит, кропивница) в связи с применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВП. Гепатотоксическая реакция на німесулід в анамнезе. Пептическая язва желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, рецидивирующие пептические язвы или желудочно-кишечные кровотечения, цереброваскулярные кровотечения или другие состояния, сопровождающиеся кровотечением. Значительное нарушение свертываемости крови. Сердечная недостаточность тяжелой степени. Тяжелая почечная недостаточность. Печеночная недостаточность. Детям в возрасте младше 12 лет. III триместр беременности и период кормления грудью. Повышенная температура тела и гриппоподобные симптомы, подозрение на острую хирургическую патологию. Не применять одновременно с другими препаратами, которые могут быть причиной гепатотоксических реакций. Алкоголизм и наркотическая зависимость. **Фармакологические свойства.** Німесил - НПВП группы метансульфонанилидов, оказывает противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие. Терапевтический эффект Німесила обусловлен тем, что он влияет на метаболизм арахидоновой кислоты и снижает биосинтез простагландинов путем ингибирования ЦОГ-2 не нарушается синтез простагландинов с цитопротекторным эффектом в слизистой оболочке желудка, снижается риск развития побочных эффектов. Кроме того, німесулид уменьшает образование супероксидных анионов нейтрофильными гранулоцитами и угнетает образование свободных радикалов, образующихся при воспалении.
Побочные эффекты. Частоту побочных эффектов классифицируют таким образом: очень часто (<1/10); часто (>1/100 и <1/10); иногда (>1/1000 и <1/100); редко (>1/10 000 и <1/1000); очень редко (<1/10 000); неизвестно (невозможно оценить на основании доступных данных). Нарушения со стороны системы крови. Редко: анемия, эозинофилия.
Очень редко: тромбоцитопения, панцитопения, пурпура. Со стороны иммунной системы. Редко: повышенная чувствительность. Очень редко: анафилаксия. Нарушения обмена веществ и метаболизма. Редко: гиперкалиемия. Психические нарушения. Редко: ощущение страха, нервозность, кошмарные сновидения. Со стороны нервной системы. Иногда: головокружение. Очень редко: головная боль, сонливость, энцефалопатия (синдром Рейе). Со стороны органа зрения. Редко: нечеткость зрения. Очень редко: нарушение зрения. Со стороны органа слуха и равновесия. Очень редко: вертиго (головокружение). Со стороны сердечно-сосудистой системы. Иногда: гипертензия. Редко: тахикардия, геморрагии, лабильность АД, приливы. Со стороны дыхательной системы. Иногда: одышка. Очень редко: БА, бронхоспазм. Со стороны ЖКТ. Часто: диарея, тошнота, рвота. Иногда: запор, метеоризм, гастрит. Очень редко: боль в животе, диспепсия, стоматит, окрашивание кала в черный цвет (мелена), желудочно-кишечное кровотечение, язва, перфорирующая язва желудка и двенадцатиперстной кишки
Со стороны печени и желчевыводящей системы. Очень редко: гепатит, фульминантный гепатит (в том числе случаи с летальным исходом), желтуха, холестаз. Со стороны кожи и придатков. Иногда: зуд, кожная сыпь, повышенная потливость. Редко: эритема, дерматит. Очень редко: крапивница, ангионевротический отек, отек лица, полиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Со стороны почек и мочевыводящих путей. Редко: дизурия, гематурия, задержка мочеиспускания. Очень редко: почечная недостаточность, олигурия, интерстициальный нефрит. Общие нарушения. Иногда: отеки. Редко: слабость, астения. Очень редко: гипотермия. Данные лабораторных исследований. Часто: повышение уровня печеночных трансаминаз. **Категория отпуска.** По рецепту.
Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения препарата.
Информация для профессиональной деятельности специалистов здравоохранения.
Представительство Berlin-Chemie/Menarini в Украине: 02098, Киев, ул. Березняковская, 29, 7-й этаж. Тел.: (044) 494-33-88; факс: (044) 494-33-89

[1] J.R. Laporte, L. Ibanez, X. Vidal, L. Vendrell and R. Leone. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.
[2] A. Barracchini, N. Franceschini, G. Amicosante, A. Oratore, G. Minisola, G. Pierlantoni and A. di Giulio. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423.
[3] A. Bennett and G. Villa. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.

Виробник: Лабораторія Менаріні С.А., Іспанія
РП №UA/9855/01/01
Наказ МОЗ №497 від 10.07.2009

Представництво в Україні:
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29
тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Інформація для фахівців

Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
Асоціація ревматологів України
ДУ "Національний науковий центр "Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" НАМНУ
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України

Науково-практична конференція
Асоціації ревматологів України



Стандартизовані підходи до діагностики та лікування ревматичних хвороб

22–23 жовтня 2015 р., м. Київ

Конференція проводиться згідно з реєстраційним посвідченням № 395 УкрІНТЕІ від 1 липня 2014 р. заходів, затверджених на 2015 р. МОЗ та НАМН України

Інформаційне повідомлення № 1

Новини

Преимущества использования колхицина для снижения частоты периоперационных повреждений миокарда у пациентов после аортокоронарного шунтирования с искусственным кровообращением

Воспалительные реакции и повреждение миокарда, обусловленные кардиоторакальными операциями, являются основными причинами послеоперационной кардиальной смертности.

Целью данного исследования было определить, повлияет ли прием колхицина у пациентов с предстоящим стандартным аортокоронарным шунтированием (АКШ) на концентрацию биомаркеров повреждения миокарда в послеоперационном периоде.

В исследовании приняли участие 59 пациентов, которых распределили на 2 группы. Участникам эксперимента за 48 ч до операции и на протяжении 8 дней после вмешательства назначали колхицин 0,5 мг или плацебо 2 р/сут. Больные с массой тела <60 кг принимали 0,5 мг колхицина 1 р/сут. Эффективность действия колхицина оценивали по таким параметрам, как концентрация высокочувствительного тропонина Т (вчТрТ) через 48 ч после операции, максимальный уровень сердечной креатинкиназы, площадь под концентрационными кривыми для вчТрТ и сердечной креатинкиназы.

Во всех случаях АКШ проведено успешно. Подавляющее большинство участников (52 из 59 больных) получили полный 10-дневный курс лечения; 4 пациента из группы приема колхицина и 3 получавших плацебо прекратили исследование в среднем через 3 дня после операции по причине развития побочных эффектов (в основном диареи). Других побочных эффектов, в частности со стороны почек или печени, не наблюдалось; также не отмечено случаев мио- или миелотоксичности. Максимальная концентрация вчТрТ в группе колхицина составила 616 пг/мл (396-986 пг/мл) по сравнению с 1613 пг/мл (732-2587 пг/мл) в группе плацебо (p=0,002), максимальный уровень сердечной креатинкиназы – 44,6 нг/мл (36,6-68,8 нг/мл) и 93,0 нг/мл (48,0-182,3 нг/мл) соответственно (p=0,002). Площади под фармакокинетическими кривыми биомаркеров послеоперационного повреждения миокарда также существенно различались. Так, у пациентов, принимавших плацебо, средняя площадь под фармакокинетической кривой вчТрТ составила 40 755 нг/мл×ч$^{-1}$, а у пациентов, получавших колхицин, – 20 363 нг/мл×ч$^{-1}$ (p=0,002). Соответствующие показатели для сердечной креатинкиназы составили 2552 нг/мл×ч$^{-1}$ в группе плацебо и 1586 нг/мл×ч$^{-1}$ в группе приема колхицина (p=0,003).

Исследование показало, что периоперационное применение колхицина способствует уменьшению нарастания концентрации биомаркеров повреждения миокарда в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших АКШ.

Несмотря на то что механизмы протекторного действия колхицина на сердечно-сосудистую систему пока не ясны, данное исследование раскрывает потенциальную возможность колхицина предотвращать периоперационные повреждения миокарда. Авторы отмечают, что для подтверждения полученных ими результатов необходимо провести исследование с большим количеством участников.

Giannopoulos G. et al. Usefulness of colchicine to reduce perioperative myocardial damage in patients who underwent on-pump coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol. 2015 May 15; 115 (10): 1376-81.

Эффективность и безопасность применения эволокумаба для снижения уровня липидов с целью предотвращения сердечно-сосудистых осложнений

Эволокумаб – моноклональное антитело, которое блокирует пропротеиновую конвертазу субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), способствуя значительному снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), что было отмечено в краткосрочных наблюдениях.

В данном испытании изучались эффективность и безопасность длительного приема эволокумаба. Проанализированы данные 2 открытых рандомизированных исследований, в которых приняли участие 4465 пациента, завершивших 1 из 12 фаз 2 или 3 испытаний эволокумаба. Больных рандомизировали на 2 группы в соотношении 2:1; участникам 1-й группы назначали эволокумаб (140 мг 1 раз в 2 нед или 420 мг 1 раз в месяц) на фоне стандартной терапии, пациентам 2-й группы – только стандартную терапию. Длительность периода наблюдения составила в среднем 11,1 мес. В течение этого периода оценивались такие показатели: уровень липидов, профиль безопасности и частота диагностированных сердечно-сосудистых осложнений, включая смерть, инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, реваскуляризацию венечных артерий, инсульт, транзиторное нарушение мозгового кровообращения и сердечную недостаточность.

Применение эволокумаба способствовало снижению уровня ХС ЛПНП на 61% по сравнению с таковым на фоне стандартной терапии (p<0,001). Большинство побочных эффектов возникало с одинаковой частотой в обеих группах, хотя нейрокогнитивные расстройства чаще встречались у пациентов, находящихся на терапии эволокумабом. Риск развития побочных эффектов, включая нейрокогнитивные расстройства, статистически не отличался в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛПНП. Частота возникновения сердечно-сосудистых осложнений после первого года терапии снизилась с 2,18% в группе стандартного лечения до 0,95% в группе дополнительного приема эволокумаба (относительный риск в группе с применением эволокумаба – 0,47; 95% доверительный интервал 0,28-0,78; p=0,003).

Применение эволокумаба в дополнение к стандартной терапии обеспечило существенное снижение уровня ХС ЛПНП, а также уменьшение частоты возникновения сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с проведением только стандартной терапии.

Sabatine M.S. et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015 Apr 16; 372 (16): 1500-9.



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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

О.Я. Бабак, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет

Г.М. Бутенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

Б.М. Венцківський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Ю.В. Вороненко, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

С.І. Герасименко, д.м.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

Ф.С. Глумчер, д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

І.І. Горпинченко, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України

Ю.І. Губський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Д.І. Заболотний, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України

В.М. Коваленко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

В.В. Корпачов, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

В.Г. Майданник, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Б.М. Маньковський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України

Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України

В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д.м.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. Пасєчнікова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Поворознюк, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

Л.Г. Розенфельд, д.м.н., професор, академік НАМН України

С.С. Страфун, д.м.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

І.М. Трахтенберг, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

П.Д. Фомін, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Н.В. Харченко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

В.І. Цимбалюк, д.м.н., професор, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радучич
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Сандул
	Анна Аксьонова
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Інна Мартиненко
ДИЗАЙНЕРИ	Ірина Лесько
	Олена Дудко
	Максим Маліков
	Наталія Дехтяр
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова
	Інна Головко
	Зоя Маймескул
	Мирослава Табачук
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха

Свідоцтво КВ №14877-3848Р від 15.01.2009 р.

Передплатний індекс 37639

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

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

Контактні телефони:
Редакція **521-86-98, 521-86-97**
Відділ маркетингу..... **521-86-91, 521-86-86**
Відділ передплати та розповсюдження **364-40-28**

Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
Підписано до друку **16.09.2015** р.
Замовлення № . Наклад **15 000** прим.

АНОНС

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «ІНСТИТУТ ГЕРОНТОЛОГІЇ ІМ. Д.Ф. ЧЕБОТАРЬОВА НАМН УКРАЇНИ»

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

Шановні колеги!
Запрошуємо Вас взяти участь у роботі конференції:

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ ВІК-ЗАЛЕЖНІЙ ПАТОЛОГІЇ – ДІАГНОСТИКА, ПРОФІЛАКТИКА, ЛІКУВАННЯ

Конференція відбудеться 12-13 листопада 2015 року на базі ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

Основні питання, які будуть розглядатися:
1. Вікові і патологічні зміни функціонального стану ендотелію.
2. Нові підходи до діагностики порушень функції ендотелію.
3. Стан eNOS та NO-синтезуючої функції ендотелію при старінні та наявності вік-залежної патології.
4. Особливості порушень функціонального стану ендотелію при різних видах патології (серцево-судинні захворювання, неврологічні розлади, хвороби внутрішніх органів та ін.).
5. Ендотеліальна дисфункція як основний патогенетичний механізм гострих судинних подій.
6. Шляхи профілактики ендотеліальної дисфункції (медикаментозні та немедикаментозні).
7. Лікування захворювань з огляду на корекцію функціонального стану ендотелію у людей різного віку.

Конференцію включено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2015 році.

Голова оргкомітету конференції — академік НАМН України, д.м.н., проф. **КОРКУШКО О.В.**
Заступники голови: — д.м.н., професор **ЖАРІНОВА В.Ю.**, д.м.н., професор **ШАТИЛО В.Б.**
Відповідальний секретар: — к.м.н. **БОДРЕЦЬКА Л.А.**

Конференція буде проходити в актовому залі ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», який розрахований для розміщення 250 осіб.

Для участі в конференції запрошуються терапевти, сімейні лікарі, кардіологи, неврологи, лікарі інтенсивної терапії та спеціалісти інших галузей медицини (фізіологи, патофізіологи, біохіміки).

Участь у конференції безкоштовна!

Адреса секретаріату:
Бодрецька Лариса Анатоліївна
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»,
вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна
Телефон: (044) 254-15-34

Електронна пошта:
cardiology@geront.kiev.ua



«Территория безопасности»: объединяя усилия в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), к которым относят тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), занимают третье место в структуре сердечно-сосудистых осложнений, уступая по распространенности лишь инфаркту миокарда и инсульту (Samuel Z. Goldhaber, 2012). ВТЭО – это классическая междисциплинарная проблема, с которой в своей практике может столкнуться врач любой специальности.

За короткой аббревиатурой ВТЭО стоят реальные человеческие трагедии пациентов, которые могли бы быть успешно излечены и прожить долгую, полноценную жизнь. ВТЭО – это внезапная смерть пациента, несколько дней назад успешно прооперированного по поводу своевременно диагностированного злокачественного новообразования, это многолетние физические и моральные страдания женщины с посттромботической болезнью, это смерть пациента, уже начавшего выздоравливать после тяжелой пневмонии с высокой лихорадкой. Все эти разные клинические примеры из разных областей медицины объединяет один общий фактор – наличие у пациента высокого риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), который мог быть успешно скорректирован при условии его своевременной стратификации и назначения адекватной тромбопрофилактики. О том, как улучшить сложившуюся в практическом здравоохранении ситуацию с выявлением пациентов с риском ВТЭО и проведением тромбопрофилактики, говорили ведущие отечественные специалисты в области хирургии, терапии, кардиологии, онкологии, акушерства и гинекологии, анестезиологии и интенсивной терапии, а также клинической фармакологии во время очередного заседания экспертного Совета по предупреждению ВТЭО, которое состоялось 19 июня 2015 года в г. Киеве. Ключевыми темами, обсуждавшимися в рамках этой встречи экспертов, стали результаты реализации в 2014 г. проекта «Территория безопасности», а также рассмотрение предложений по формированию обновленных национальных рекомендаций по первичной профилактике ВТЭО. Напомним, что проект «Территория безопасности» стартовал в 2013 г. по инициативе Ассоциации ангиологов и сосудистых хирургов Украины при содействии Ассоциации кардиологов, сердечных и сосудистых хирургов г. Киева и Украинской ассоциации специалистов по неотложной кардиологии и реализуется при поддержке фармацевтической компании Санофи. В рамках проекта врачи оценивают риск ВТЭО у госпитализированных пациентов хирургического и терапевтического профиля для назначения им соответствующей тромбопрофилактики. Цель проекта – улучшение качества профилактики ВТЭО в Украине.



Открыла работу экспертного Совета **ведущий научный сотрудник отдела хирургии магистральных сосудов Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины, доктор медицинских наук Лариса Михайловна Чернуха.**

– Проблема ТГВ и ТЭЛА актуальна во всех странах мира. По самым скромным оценкам, ежегодно только в США ВТЭО становятся причиной смерти от 100 до 180 тыс. пациентов, а у около 4 млн госпитализированных пациентов хирургического профиля и 8 млн госпитализированных пациентов, получающих медикаментозное лечение, имеет место средний и высокий риск ВТЭО (Samuel Z. Goldhaber, 2012). Без проведения профилактики частота ТГВ является высокой и зависит от имеющихся факторов риска, типа и длительности оперативного вмешательства.

Поэтому особое место отводится правильной стратификации риска ВТЭО. Как свидетельствуют результаты реализации проекта «Территория безопасности» в 2014 г., использование шкалы Caprini у пациентов хирургического профиля вместо использовавшейся ранее шкалы Samama способствовало более качественному проведению стратификации риска. Новый подход позволил выделить пациентов высокого риска, доля которых составила 68%. При этом количество пациентов низкого риска уменьшилось на 55%. Особенно существенные изменения наблюдали в онкологии (где все взрослые пациенты имеют высокий риск). Шкала Caprini представлена в обновленной версии рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей (ACCP, 2012), и является более удобной шкалой, которая учитывает многие факторы, влияющие на степень риска развития ВТЭ. На сегодня эта шкала является оптимальной для оценки риска у хирургических больных, и мы планируем внести ее в наши новые национальные междисциплинарные рекомендации по профилактике ВТЭО. Несмотря на улучшение стратификации риска, длительность первичной профилактики ВТЭО остается недостаточной (особенно у онкологических больных).

Следует отметить, что на сегодняшний день самое большое количество РКИ по изучению профилактики ВТЭО проведено с применением НМГ, в частности, эноксапарина (Клексан®). Согласно результатам проекта «Территория безопасности» у пациентов высокого риска в большинстве случаев (около 80% пациентов) использовался именно эноксапарин, что соответствует современным данным рандомизированных клинических исследований. Из них более чем у 70% пациентов тромбопрофилактика начиналась за 12 ч до операции. За рубежом также считается, что предоперационное назначение НМГ более эффективно, чем послеоперационное.

На сегодняшний день выбор дозы НМГ для проведения тромбопрофилактики у больных с ожирением является дискуссионным вопросом. В литературе наиболее часто в таких случаях наиболее часто для эноксапарина рекомендуют применять повышенную дозу (60 мг/день) при индексе массы тела (ИМТ) свыше 50 кг/м^2 или же 40 мг 2 р/день при ИМТ свыше 40 кг/м^2.

При назначении парентерального антикоагулянта следует учитывать различия между оригинальными НМГ и их аналогами (биосимилярами), которые перед применением в практике обязательно должны пройти клиническую валидацию по каждому отдельному показанию.

Перспективы дальнейшего развития проекта «Территория безопасности» мы видим в создании интернет-сайта с информацией о проекте, внедрении мобильного приложения для стратификации риска ВТЭ (в частности, на основании шкалы Caprini в хирургической практике) и переходе на электронную систему заполнения анкет в проекте, что уменьшит риск ошибок, снизит нагрузку на врача, ускорит регистрацию и расширит возможности анализа результатов.



Современные подходы к применению антикоагулянтов в акушерской практике осветил в своем выступлении **член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отделения внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Владимир Исаакович Медведь.**

– В Европейских рекомендациях по профилактике и лечению ВТЭО (A.N. Nicolaides et al., 2013) указано, что беременность как минимум в 5 раз повышает риск ВТЭО. Около 20% случаев материнской смертности в развитых странах мира обусловлены ТЭЛА. После кесарева сечения риск ВТЭО в 3-6 раз выше, чем после вагинальных родов. Через 6 недель после родов риск возвращается к показателю, регистрируемому и у небеременных женщин. По данным Европейского общества кардиологов (ESC, 2011), 79% женщин, умерших от ТЭЛА во время беременности, имели факторы риска. В последние годы было издано большое количество современных руководств, рассматривающих вопросы профилактики и лечения ВТЭО в акушерской практике. Так, Королевский колледж акушеров-гинекологов (RCOG) в 2009 г. предложил осуществлять оценку риска ВТЭО у беременных на основании трех групп факторов. В группе высокого риска рекомендуется обязательное дородовое начало антикоагулянтной профилактики и ее проведение в течение 6 недель после родов; в группе среднего риска после родов обязательно следует назначать антикоагулянтную профилактику в течение 6 недель; в группе низкого риска нет необходимости в медикаментозной профилактике. В 2011 г. D. Schoenbeck и соавт. предложили количественную оценку риска ВТЭО во время беременности, в рамках которой каждому фактору риска (возраст >35 лет, масса тела >120 кг, эпизод ВТЭО у родственников 1 и 2 степени родства, предыдущий не акушерский спровоцированный эпизод ВТЭО, предыдущий не акушерский неспровоцированный эпизод ВТЭО, предыдущий эпизод ВТЭО на фоне приема оральных контрацептивов, предыдущий акушерский эпизод ВТЭО, дефицит антитромбина, дефицит протеина С, дефицит протеина S, мутация фактора V Лейдена, мутация протромбина (G20210A), антифосфолипидные антитела) присваивается определенное количество баллов. В зависимости от суммы баллов устанавливается срок дородовой и послеродовой профилактики НМГ. Фактически женщины с высоким риском по данной шкале должны получать НМГ уже с I триместра беременности и в течение 6 нед после родов.

Наиболее безопасными для плода (категория В по классификации Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США – FDA) препаратами являются НМГ и нефракционированные гепарины (НФГ), которые могут применяться на любых сроках беременности. Фондапаринукс отнесен к категории С и может назначаться только при непереносимости гепарина, варфарин – к категории D и может использоваться только на 13-37-й неделе беременности, а ривароксабан и дабигатран и вовсе противопоказаны. Наиболее изученными и рекомендуемыми в акушерской практике препаратами НМГ, которые включены во все существующие протоколы и руководства, являются эноксапарин и дальтепарин. Средняя профилактическая доза эноксапарина у женщин с массой тела 50-90 кг составляет 40 мг/сут, 91-130 кг – 60 мг/сут, 131-170 кг – 80 мг/сут, >170 кг – 0,6 мг/кг (доза обычно разделяется на 2 инъекции).



Результаты проекта «Территория безопасности» с акцентом на профилактике ВТЭО у пациентов терапевтического профиля проанализировал **член-корреспондент НАМН Украины, член правления Европейского общества кардиологов, вице-президент Ассоциации кардиологов Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко.**

– В терапевтической практике существует большое количество ситуаций и состояний, сопряженных с риском развития ВТЭО. В рамках проекта «Территория безопасности» в 2013 г. стратификацию риска ВТЭО проводили с использованием сложного алгоритма, что привело к тому, что в 44% анкет риск был определен некорректно. Сегодня для оценки факторов риска ВТЭ у госпитализированных терапевтических больных мы используем шкалу Падуа, которая подразумевает балльную оценку таких факторов риска, как наличие активного рака, анамнез предыдущих ВТЭО, ограниченная подвижность, известная тромбофилия, перенесенная травма и/или операция (до 1 мес), возраст ≥70 лет, сердечная недостаточность (СН) и/или дыхательная недостаточность (ДН), инфаркт миокарда и/или инсульт, острое инфекционное или ревматическое заболевание, ожирение (ИМТ >30 кг/м^2), продолжение использования гормонов. В соответствии с этой шкалой высокий риск развития ВТЭО имеют больные, которым присвоено 4 и более баллов. Крайне важным моментом является правильное понимание врачами определения ограниченной подвижности, под которой подразумевается соблюдение постельного режима с выходом в туалет в течение ≥3 дней из-за имеющихся у больного ограничений либо по предписанию врача (ACCP, 2012).

В 2014 г. в рамках проекта были обследованы пациенты с декомпенсированной СН и больные, перенесшие острый коронарный синдром (ОКС) с проведением стентирования. Отмечен незначительный прогресс в стратификации риска у терапевтических больных. К группе высокого риска врачи отнесли большинство пациентов (61,7%). Основным фактором, который определил высокий риск ВТЭО у больных терапевтического профиля, участвовавших в проекте в 2014 г., закономерно оказалась ограниченная подвижность в сочетании с дополнительными факторами (возраст старше 70 лет, СН или ДН, инфаркт или инсульт, ожирение). По данным за 2014 г., большинство пациентов с ОКС (78%) получали медикаментозную профилактику в течение 6-10 сут. При этом у 33% больных с СН по-прежнему отмечается необоснованно раннее прекращение тромбопрофилактики через 1-5 сут.

Таким образом, на сегодня можно сделать вывод о том, что большинство практикующих врачей не умеют определять риск ВТЭО у пациентов терапевтического профиля. Необходимо стимулировать использование соответствующих шкал (например, Падуа) в широкой клинической практике, так как это позволяет уменьшить количество пациентов, которым некорректно стратифицировался риск и назначалась медикаментозная тромбопрофилактика. Это можно сделать посредством адаптации анкет для стратификации риска под специализацию врача или отделения, в котором оказывают помощь пациенту.



Обсудить факторы, которые препятствуют практической реализации профилактики и лечения ВТЭО в клинике интенсивной терапии, предложил **президент Ассоциации анестезиологов Украины, доктор медицинских наук, профессор Феликс Семенович Глумчер.**

– Начало применения НФГ в хирургической практике позволило существенно снизить смертность от ВТЭО, а сегодня в распоряжении врачей имеются НМГ, которые однозначно безопаснее НФГ и проще в использовании. Применение НФГ сопряжено с рядом проблем (в первую очередь, это непредсказуемый клинический ответ и необходимость контроля активированного частичного тромбопластинового времени), тогда как применение НМГ в профилактических дозах не требует мониторинга. Кроме определения риска ВТЭО, обязательно необходимо параллельно оценивать и риск кровотечения, используя соответствующие шкалы. То есть профилактика ВТЭО у хирургического больного – это всегда тонкая грань между пользой и риском. В реальной терапевтической практике пациенты с высоким риском ВТЭО крайне редко получают тромбопрофилактику, что свидетельствует о необходимости масштабной образовательной работы с врачами терапевтического профиля. Очень проблемной категорией являются больные с тромбофилиями, у которых часто развиваются рецидивирующие тромбозы и которые все

равно не получают надлежащей профилактики и лечения. К сожалению, в большинстве наших клиник недоступны и современные методы диагностики ТЭЛА, такие как ангиографическая компьютерная томография, рассматривающаяся в Европе в качестве золотого стандарта. Возможным выходом из сложившейся ситуации могло бы стать создание высокоспециализированных центров лечения ТЭЛА, располагающих современным диагностическим оборудованием и имеющих возможность применения всех оперативных и консервативных методов лечения.



О ключевых моментах профилактики ВТЭО у пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию (ХТ), рассказала **заведующая научно-исследовательским отделением химиотерапии солидных опухолей Национального института рака, доктор медицинских наук Любовь Андреевна Сивак.**

– ВТЭО являются не только серьезными осложнениями злокачественных опухолей, но и одной из основных причин смерти онкологических больных. При аутопсии признаки венозной тромбоэмболии обнаруживаются у 50% пациентов со злокачественными новообразованиями. Стоит помнить о том, что наличие опухоли само по себе увеличивает риск развития ВТЭО в 4,1 раза, а проведение ХТ – в 6,5 раз.

Несмотря на широкую распространенность ВТЭО среди больных со злокачественными новообразованиями, большинство онкологов недооценивают риск развития данного осложнения и тяжесть его последствий (A. Cohen et al., 2008). Онкологические пациенты, как правило, получают несколько видов лечения. Перед врачом-онкологом стоит вопрос о необходимости проводить профилактику ВТЭО: 1) во время выполнения хирургического вмешательства, 2) при госпитализации в стационар для проведения нехирургического лечения, 3) во время амбулаторного курса ХТ.

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO, 2011) рутинная тромбопрофилактика для онкологических больных, получающих ХТ, не рекомендуется, однако вопрос о ее проведении может быть рассмотрен у амбулаторных пациентов с высоким риском ВТЭО (класс рекомендаций II, уровень доказательств С). В исследованиях CONKO-004 (2009) и FRAGEM (2012) был продемонстрирован положительный опыт применения НМГ, в частности эноксапарина и дальтепарина, в профилактике ВТЭО у пациентов с раком поджелудочной железы, проходящих курс ХТ. Положительный результат применения препаратов НМГ в профилактике ВТЭО у больных, получающих ХТ, подтвержден в мета-анализе M. Di Nisio и соавт. (2014). Эти данные изменили подходы к профилактике ВТЭО у пациентов на ХТ: в рекомендациях субкомитета по гемостазу и опухолям Международного общества по тромбозам и гемостазу (ISTH) за 2014 г. указано, что профилактика ВТЭО на протяжении всего курса ХТ может быть рекомендована пациентам с высоким риском (≥3 баллов по шкале Khorana).

Таким образом, врачи должны помнить о том, что профилактику ВТЭО в послеоперационном периоде необходимо продолжать до 28 дней и не прекращать ее в случае назначения ХТ; пациентам с факторами риска, госпитализированным для консервативного лечения, профилактику ВТЭО следует проводить в течение 6-14 дней во время лечения; больным с высоким риском ВТЭО (оценивается по шкале Khorana) необходимо проводить профилактику в течение амбулаторного курса ХТ. Препаратами выбора в данном случае являются НМГ.

Такой подход позволит избежать развития ВТЭО, провести лечение основного заболевания в запланированные сроки и в полном объеме, что улучшит отдаленные результаты и качество жизни больных.



Значительный интерес клиницистов вызвал доклад **клинического фармаколога – профессора кафедры фармакоэкономики Национального фармацевтического университета (г. Харьков) Наталии Владимировны Бездетко**, которая раскрыла правовые аспекты клинического применения аналогов препаратов биологического происхождения (в частности, биосимиляров НМГ).

– Условно все лекарственные средства сегодня можно подразделить на две большие группы: химиосинтетические и биотехнологические препараты. Соответственно, аналоги химиосинтетических препаратов традиционно именуются генериками, а аналоги препаратов биологического происхождения обозначают термином «биосимиляры». Согласно современному определению, приведенному в последнем Приказе МЗ Украины о регистрации лекарственных средств (№ 3 от 04.01.2013 г.), регулирующем процесс регистрации препаратов, биосимиляр – это биологическое лекарственное средство, подобное по эффективности, безопасности и качеству зарегистрированному референтному биологическому препарату, период патентной защиты которого закончился. В отличие от химиосинтетических препаратов, из-за сложности структуры и технологий производства оригинальных биологических препаратов невозможно создать их абсолютно точный аналог. Поэтому соответствие качества, терапевтической эффективности и безопасности лекарственного средства таковым референтного биологического препарата должно быть доказано в сравнительных доклинических и клинических исследованиях. К сожалению, современные аналитические методы не позволяют полностью предсказать биологические свойства таких препаратов, и возможна непредсказуемая реакция иммунной системы на изменения в структуре продуктов, не выявленные с помощью аналитических методов, что может привести к серьезным клиническим последствиям. Иммуногенность является ключевой проблемой применения биосимиляров.

Практикующие врачи должны четко понимать, что биосимиляры не являются генериками и должны продемонстрировать подобие референтному биологическому препарату, зарегистрированному по полному досье. Согласно действующим в настоящее время нормативным документам МЗ Украины для регистрации биосимиляров требуется предоставить полное досье по качеству; кроме того, они должны пройти ряд сравнительных доклинических и клинических исследований, в том числе исследования токсичности многократных доз, а также исследования I фазы (фармакокинетика/фармакодинамика) и III фазы (безопасность и эффективность). К сожалению, ряд аналогов препаратов биологического происхождения, представленных сегодня на фармацевтическом рынке Украины (в том числе и аналоги эноксапарина), уже были ранее зарегистрированы по процедуре регистрации генериков, то есть де-факто нельзя утверждать, что они характеризуются доказанными в соответствии с современными нормативными требованиями эффективностью и безопасностью, аналогичными таковым оригинальных биологических препаратов.

Таким образом, полагаться на эффективность и безопасность биосимиляров (в частности, биосимиляров НМГ) можно только в том случае, если данные препараты в процессе своей регистрации успешно прошли все этапы, регламентируемые действующим украинским законодательством и доказали свое подобие оригинальному биологическому препарату в соответствии с современными международными стандартами для таких лекарственных средств. Если же они были зарегистрированы по процедуре, принятой для генериков, то такой уверенности быть не может, и врач должен осознавать всю степень ответственности, которая возлагается на него при назначении таких препаратов.



Вопрос безопасности введения парентеральных антикоагулянтов с точки зрения риска контаминации персонала рассмотрел в своем выступлении **заведующий кафедрой хирургии ФПДО Львовского медицинского университета им. Данила Галицкого, доктор медицинских наук, профессор Богдан Олегович Матвийчук.**

– Инъекции – неотъемлемая составляющая современного лечения. В развитых странах ежегодно выполняется около 16,7 млрд инъекций. При этом, согласно данным ВОЗ за 2000 г., в развивающихся странах опасные инъекции являются причиной новых случаев ВИЧ-инфекции, гепатита В и С (5, 32 и 40% соответственно). Однако благодаря использованию «умных» шприцев, которые невозможно применять повторно, за период 2000-2010 гг. частота обусловленных опасными инъекциями (повторное использование шприцев) инфекций снизилась: ВИЧ – на 87%, гепатита С – на 83%, гепатита В – на 91%. Правильное обращение со шприцем и иглой не может на все 100% уберечь от передачи инфекции от больного посредством укола персонала иглой. Именно медицинская игла является доминирующей причиной повреждений в медицинской практике (59%), при этом эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что риск повреждения максимален во время наложения колпачка на иглу (M.C. Lavoie et al., 2014). Таким образом, устройства, предупреждающие контакт с иглой после введения препарата, расширяют возможности безопасного проведения инъекций в медицинской практике (ВОЗ, 2015). Поэтому переход с выпуска препаратов в обычных шприц-дозах на шприцы с защитной системой иглы является оправданным решением передовых компаний-производителей парентеральных антикоагулянтов. Уже осенью 2015 г. на рынок Украины будет выведен препарат Клексан® в новых шприц-дозах с защитной системой иглы, повышающей безопасность для медицинского персонала и не влияющей на удобство обращения с препаратом. Очевидно, что для снижения вероятности передачи опасных инфекций от пациента медицинскому персоналу будет целесообразно отдавать предпочтение использованию парентеральных антикоагулянтов, обеспеченных системой защиты иглы после введения препарата.

Таким образом, обсуждение результатов проекта «Территория безопасности» за 2014 г. позволило выделить наиболее важные направления дальнейшей работы над созданием обновленных национальных междисциплинарных рекомендаций по первичной профилактике ВТЭО. Как ожидается, уже к Всемирному дню тромбоза, который проводится в день рождения выдающегося ученого Рудольфа Вирхова – 13 октября, ведущие отечественные эксперты подготовят проект обновленных Национальных рекомендаций по профилактике ВТЭ и представят его вниманию широкой медицинской общественности.

Подготовили ***Елена Терещенко*** *и* ***Антон Вовчек***

Ассоциация ангиологов и сосудистых хирургов Украины
Ассоциация кардиологов, сердечных и сосудистых хирургов г. Киева
Украинская ассоциация специалистов по неотложной кардиологии

РЕЗОЛЮЦИЯ

Заседание экспертного Совета проекта по предупреждению венозных тромбоэмболических осложнений «Территория безопасности». Итоги 2014 года и перспективы дальнейшего развития в Украине

По итогам обсуждения на заседании участники приняли решение заявить о следующем:

1. В Украине необходимо продолжить образовательную работу среди врачей по оценке факторов риска ВТЭО с целью улучшения качества их стратификации с последующим назначением адекватной антикоагулянтной тромбопрофилактики за счет включения тематических докладов в программы профессиональных конференций, проведения семинаров и мастер-классов.
2. Особое внимание следует уделить проблеме профилактики ВТЭО у терапевтических больных за счет адаптации шкал стратификации риска к определенным нозологическим направлениям: кардиология, пульмонология, неврология, онкология. Сосредоточить внимание врачей на ограниченной двигательной активности пациента как ведущем факторе риска ВТЭО у терапевтических (неонкологических) больных.
3. К деятельности междисциплинарной рабочей группы привлекать МЗ Украины для совместной работы по обновлению приказа по профилактике и лечению ВТЭО на основе создания руководств, стандартов и протокола ведения больных с риском тромбоэмболических осложнений.
4. Добавить к обновленным рекомендациям по профилактике и лечению ВТЭО:
   - информацию относительно особенностей проведения тромбопрофилактики у лиц с ожирением и тяжелой почечной недостаточностью;
   - разъяснение относительно особенностей фармакопрофилактики ВТЭО в неотложной хирургии и онкохирургии;
   - схемы применения бриджинг-терапии у пациентов, которые находятся на терапии оральными антикоагулянтами и требуют проведения хирургических вмешательств;
   - расширенную информацию по применению антикоагулянтов в акушерской практике (у женщин с антифосфолипидным синдромом, при частых выкидышах, при синдроме гиперстимуляции яичников);
   - подходы к профилактике ВТЭО у онкологических больных, получающих химиотерапию;
   - информацию о различиях между генериками и биосимилярами и привести рекомендуемые требования к клиническому применению аналогов препаратов биологического происхождения;
   - обновить рекомендации по диагностике и лечению ТЭЛА.
5. Включить в обновленные рекомендации по профилактике и лечению ВТЭО современные шкалы:
   - шкалу Каприни для стратификации рисков ВТЭО у хирургических больных;
   - шкалу Падуа для стратификации рисков ВТЭО у терапевтических больных;
   - шкалу Хорана для определения необходимости проведения профилактики ВТЭО у амбулаторных пациентов, получающих химиотерапию;
   - шкалы оценки риска ВТЭО во время родов и в послеродовом периоде;
   - упрощенные версии шкал вероятности возникновения ТЭЛА (P.S. Wells) и Женевской шкалы клинической вероятности ТЭЛА;
   - шкалы для определения риска кровотечений.
6. В целях повышения безопасности работы медицинского персонала рекомендовать к применению антикоагулянты в шприц-дозах, которые имеют дополнительный механизм защиты иглы после использования.
7. В проект «Территория безопасности» необходимо привлечение большего количества лечебных учреждений различных профилей.
8. Провести последующее обсуждение состояния проблемы тромбопрофилактики ВТЭО в Украине и обновленных результатов проекта «Территория безопасности» в июне 2016 года.

Участники заседания экспертного Совета проекта по предупреждению венозных тромбоэмболических осложнений «Территория безопасности»:

Модераторы:
Чернуха Л.М.
Пархоменко А.Н.

Участники:
Бездетко Н.В.
Воронков Л.Г.
Герасименко С.И.
Глумчер Ф.С.
Гудз И.М.
Захараш М.П.
Кобза И.И.
Матвейчук Б.О.
Медведь В.И.
Мишалов В.Г.
Никоненко А.С.
Прасол В.А.
Сивак Л.А.

Довіра до препаратів KRKA — це довіра до європейських інновацій і високої якості

Роксера®

розувастатин
таблетки, вкриті плівковою оболонкою
по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг



Роксера® 15 мг та 30 мг:

унікальні дози — унікальні можливості[1]

Роксера® — єдиний розувастатин у 6 дозах, що дозволяє найбільш влучно досягати цілі[1]

Роксера®. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Лікарська форма.** Таблетка, вкрита плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМК-КоА-редуктази. Код АТС С10А А07. **Показання.** Гіперхолестеринемія. Первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія. Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. Лікування атеросклерозу. *Діти та підлітки.* Лікування первинної гіперхолестеринемії або змішаної дисліпідемії внаслідок гетерозиготної родинної гіперхолестеринемії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, в тому числі невідомої етіології; 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 (кліренс креатиніну <30 мл/хв); міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень (для доз 30 мг і 40 мг такі фактори включають: помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв); гіпотиреоз; вроджені порушення з боку м'язів; наявність в анамнезі токсичності з боку м'язів, спричиненої іншими інгібіторами ГМК-КоА-редуктази чи фібратом; алкогольна залежність; азіатське походження; супутнє застосування фібратів; вік понад 70 років); супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засобів контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. Таблетку не слід розжовувати або дробити. Таблетку ковтають цілою, запиваючи водою. *Лікування гіперхолестеринемії.* Рекомендована початкова доза становить 5 мг чи 10 мг перорально 1 раз на добу. Підбираючи початкову дозу слід враховувати індивідуальний рівень холестерину у пацієнта та серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. *Дозування при порушенні функції нирок.* Для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції нирок немає необхідності у корекції дози. У пацієнтів з порушенням функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну <60 мл/хв) рекомендована початкова доза становить 5 мг та протипоказані дози 30 мг та 40 мг. Пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок застосування Роксери протипоказано. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. *Загальний стан.* Астенія. *З боку імунної системи.* Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк. *З боку ендокринної системи.* Цукровий діабет (залежить від наявності факторів ризику). *З боку нервової системи.* Головний біль, запаморочення. *З боку травної системи.* Запор, нудота, біль у животі, панкреатит. *З боку шкіри та підшкірної клітковини.* Свербіж, висип та кропив'янка. *З боку скелетно-м'язової системи.* Міалгія, міопатія та рабдоміоліз. *З боку нирок.* Протеїнурія. *З боку печінки.* Збільшення рівня трансаміназ. *Лабораторні показники.* Як і з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, можливе дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинкінази. Також можливе підвищення рівнів HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90% максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та підтримується протягом лікування. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10%). Він піддається тільки мінімальному метаболізму на основі Р450, і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3, 6 або 9 блістерів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

АТОРИС

таблетки, вкриті плівковою оболонкою
по 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг та 60 мг

аторвастатин

нова доза

нова доза



Аторис — найбільш призначуваний статин у Європі* з новими можливостями[1]

* у Центральній, Східній, Південно-Східній та Західній Європі.

Аторис. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг або 60 мг аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ КоА-редуктази. Аторвастатин. Код АТХ С10А А05. **Показання.** *Гіперліпідемія.* (Первинна гіперхолестеринемія (гетерозиготна сімейна і несімейна) та змішана дисліпідемія; гіпертригліцеридемія; первинна дисбеталіпопротеїнемія; гомозиготна та гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія). *Попередження серцево-судинних ускладнень. Запобігання серцево-судинним захворюванням.* **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта препарату, захворювання печінки в гострій фазі або при стійкому підвищенні (невідомого ґенезу) рівнів трансаміназ у сироватці крові в 3 чи більше разів; під час вагітності, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні методи контрацепції. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають у дозі 10–80 мг 1 раз на добу щоденно, в будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальну дози препарату підбирають індивідуально, залежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ, цілі лікування та відповіді. **Побічні реакції.** Побічні ефекти у більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові. *З боку психіки:* кошмарні сновидіння, безсоння. *З боку імунної системи:* алергічні реакції, анафілаксія. *З боку обміну речовин і харчування:* гіперглікемія, гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія, цукровий діабет. *З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* розлад статевої функції, імпотенція, гінекомастія. *З боку нервової системи:* головний біль, парестезія, запаморочення, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферична нейропатія. *З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:* біль у горлі та гортані, носова кровотеча. *Інфекції та інвазії:* назофарингіт. *З боку системи крові та лімфатичної системи:* тромбоцитопенія. *З боку органів зору:* затьмарення зору, порушення зору. *З боку органів слуху:* дзвін у вухах, втрата слуху. *З боку метаболізму та харчування:* підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення КФК, гіперглікемія. *З боку травної системи:* запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, блювання, біль у животі, відрижка, панкреатит. *Гепатобіліарні порушення:* гепатит, холестаз, печінкова недостатність. *З боку шкіри та підшкірних тканин:* кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алопеція, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, с-м Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. *З боку кістково-м'язової системи:* міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині, шиї, слабкість м'язів, міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендонопатія. *Загальні порушення:* нездужання, пірексія, астенія, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність, пропасниця. *Лабораторні показники:* відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинкінази в крові, наявність лейкоцитів у сечі. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ, спричинює виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинок ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин знижує концентрації ЗХС (30–46%), ХС ЛПНЩ (41–61%), аполіпопротеїну В (34–50%) та ТГ (14–33%), спричиняючи варіабельне підвищення ХС ЛПВЩ та аполіпопротеїну А. Крім впливу на ліпіди плазми аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3 або 9 блістерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Посилання: 1. ePharma Market, CEGEDIM, HmR, IMS, INSIGHT HEALTH, INTELLIX, MEDICUBE, PHARMSTANDART, PharmaZOOM 2013.

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна,
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42,
тел.: +380 44 354-26-68, +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.

Ferz, Ukraine, 09/2014, 2014-0022366 (ukr)

Клиническое подтверждение эффективности розувастатина КРКА в лечении гиперлипидемии с акцентом на дополнительные дозировки

Гиперлипидемия сопряжена с наиболее высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Результаты рандомизированных контролируемых исследований показали, что среди различных видов профилактического лечения для предотвращения ССЗ наиболее эффективным является агрессивное снижение уровня липидов, которое обеспечивается применением статинов. Данные клинических исследований показали, что даже небольшое снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) имеет важный клинический эффект. В связи с этим международные руководства настаивают на максимально возможном снижении уровня ХС в крови при лечении гиперлипидемии, соблюдая принцип «чем ниже, тем лучше». Несмотря на очевидные доказательства, свидетельствующие в пользу лечения статинами, данные препараты до сих пор используются не в полной мере, что подтверждают многочисленные эпидемиологические исследования, включая EUROASPIRE III.
Чтобы решить эту проблему, компания КРКА предлагает широкий выбор дозировок розувастатина, включая две дополнительные дозировки 15 и 30 мг. Они дают возможность врачам скорректировать лечение, исходя из потребностей каждого отдельного пациента, а последним – достичь целевых уровней липидов крови. Клинический опыт компании КРКА, включая данные текущего исследования ROSU-PATH, свидетельствует о целесообразности применения дополнительных дозировок в ежедневной клинической практике.

Введение

Связь между уровнем ХС и ССЗ была установлена более 100 лет назад, когда немецкий патолог Р. Вирхов заметил, что у людей, умерших вследствие окклюзионных заболеваний сосудов, таких как инфаркт миокарда, стенки артерий были утолщены и содержали холестерин. Однако данная связь была фактически подтверждена только в 1950-х годах, когда были опубликованы результаты Фремингемского исследования и некоторых других популяционных исследований. В настоящее время гиперлипидемия широко распространена и ассоциирована с наиболее высоким риском развития ССЗ.

Данные рандомизированных контролируемых исследований показали, что среди различных видов профилактического лечения для предотвращения ССЗ наиболее эффективным является агрессивное снижение уровня липидов, которое обеспечивается применением статинов. Эти препараты снижают риск развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) как у пациентов с ИБС (вторичная профилактика), так и у пациентов без ИБС (первичная профилактика). Не менее важным фактором является то, что терапия статинами редко приводит к развитию нежелательных реакций, что также подтверждено в исследовании Heart Protection Study (HPS). На текущий момент HPS является крупнейшим пятилетним плацебо-контролируемым исследованием статинов и остается до сих пор одним из крупнейших рандомизированных клинических исследований с точки зрения общего числа пациенто-лет в период последующего наблюдения.

Результаты клинических исследований показали, что даже незначительное снижение уровня ХС ЛПНП дает важный клинический эффект. Каждый процент снижения уровня ХС ЛПНП уменьшает относительный риск развития ИБС приблизительно на 1%. В рамках нескольких последних исследований сравнивались результаты терапии, проводимой в строгом соответствии с рекомендациями по профилактике ССЗ, с результатами терапии, фактически существующей в ежедневной клинической практике. Полученные данные свидетельствуют, что соблюдение рекомендаций ассоциируется с достоверным снижением уровня сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Проблемы в терапии гиперлипидемии

Несмотря на применение доказанных на протяжении десятилетий методов лечения, уровень сердечно-сосудистой заболеваемости остается высоким и ССЗ до сих пор являются основной причиной смерти во всем мире. Данные исследования EUROASPIRE III, а также других эпидемиологических исследований показывают, что более половины всех пациентов с ИБС и четверо из пяти пациентов высокого риска не достигают целевых уровней липидов.

Согласно различным национальным и международным рекомендациям статины обычно назначаются в минимальной дозе, которая, как правило, не увеличивается для достижения терапевтических целей. Еще одной проблемой является низкая приверженность к длительной терапии: порядка трети или более пациентов прекращают лечение статинами в течение года. Как следствие, больные не достигают максимальной пользы от данного профилактического лечения. У таких пациентов риск развития и/или прогрессирования ССЗ остается высоким, несмотря на проводимую терапию.

В последних редакциях национальных и международных рекомендаций по лечению дислипидемий их авторы пытаются преодолеть эти проблемы с разных сторон. Так, для классификации пациентов вводится большее число категорий риска, при этом особый упор делают на первичную профилактику ССЗ, которой отдается предпочтение перед вторичной профилактикой, проводимой уже после развития ССЗ. Пациенты с диагностированным ССЗ (вторичная профилактика) или с высоким риском развития ССЗ должны получать более интенсивную терапию (в новых руководствах Европейским обществом кардиологов (ESC) рекомендуется достигать более низких целевых уровней липидов по сравнению с предыдущими изданиями). Правило «чем ниже, тем лучше» приобретает все большую силу с каждым обновлением рекомендаций. Американские рекомендации, выпущенные Американским колледжем кардиологии и Американской ассоциацией сердца, делают акцент на аторвастатине и розувастатине как двух наиболее мощных статинах, способных обеспечить необходимую высокоинтенсивную терапию. Кроме того, аторвастатин и розувастатин уникальны тем, что могут снизить уровень ХС ЛПНП более чем на 50%, следствием чего является не только замедление прогрессирования атеросклероза, но и его регресс. Однако для достижения таких результатов необходимо лечение более высокими дозами.

Достижение целевых уровней липидов

Статины традиционно доступны в четырех дозировках, как правило, по 10, 20, 40 и 80 мг, за исключением розувастатина, который доступен в дозировках от 5 до 40 мг. С учетом того, что большинство пациентов принимают две минимальные дозировки, а врачи не стремятся их повышать, существует необходимость в большем количестве промежуточных дозировок. Таблетки розувастатина в дозировках 15 и 30 мг – это две новые дозировки розувастатина, впервые предложенные компанией КРКА для того, чтобы оптимизировать гиполипидемическую терапию и повысить ее эффективность, оцениваемую с учетом снижения уровня общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ) и повышения холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), а также улучшить кардиопротекцию благодаря молекулоспецифичным плейотропным эффектам. Широкий спектр дозировок розувастатина позволяет скорректировать лечение в соответствии с индивидуальными потребностями пациента и в итоге – повысить вероятность достижения целевых уровней липидов.

Розувастатин имеет наибольшее сродство с ГМГ-КоА-редуктазой по сравнению с другими статинами. Его системное действие является дозозависимым во всем спектре доз от 10 до 80 мг. Фармакокинетика розувастатина не зависит от возраста, пола или времени приема (утро или вечер). C_{max} и AUC_{0-t} розувастатина являются линейными в зависимости от дозы. При этом процессы, отвечающие за адсорбцию и распределение розувастатина, не изменяются в диапазоне доз от 10 до 80 мг. Розувастатин дозозависимо снижает уровни ОХС, ХС ЛПНП и ТГ и повышает уровень ХС ЛПВП.

Несмотря на то что дозозависимое снижение уровней атерогенных липидов наблюдалось при применении всех статинов, влияние увеличения дозы не было полностью изучено до проведения метаанализа данных 32 258 пациентов (57% относились к группе высокого риска), получавших розувастатин, аторвастатин или симвастатин. Результаты метаанализа показали, что удвоение дозы статина ассоциируется с дополнительным снижением ХС ЛПНП на 4-6%.

Рандомизированное клиническое исследование включило 477 пациентов (исходный уровень ХС ЛПНП – 4,1-6,5 ммоль/л), которые вначале получали розувастатин в стартовой дозе на протяжении 12 недель. Пациентам, не достигшим целевых уровней липидов, дозу могли повышать до максимальной суточной в течение последующих 40 недель. Средняя доза розувастатина составила 13,8 мг и привела к снижению уровня ХС ЛПНП в среднем на 48%. Помимо благотворных липидоснижающих эффектов розувастатин оказывает дозозависимое (усиливающееся с повышением дозы) плейотропное действие, улучшающее клинический результат. Кроме того, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу, статины подавляют синтез изопреноидов, которые являются важными липидными фрагментами внутриклеточных сигнальных молекул. Этим, возможно, объясняются холестерин-независимые или плейотропные эффекты. Недавние исследования показали, что статины могут играть важную роль в течении заболеваний, не зависящих от уровня холестерина.

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о благоприятном воздействии розувастатина на функцию эндотелия, окисление ЛПНП, воспалительные процессы, стабильность атеросклеротических бляшек, ремоделирование сосудов, гемостаз, миокард и компоненты нервной системы. Агрессивная терапия розувастатином (40 мг/сут) приводит к регрессу атеросклероза не только благодаря снижению уровня липидов, а также вследствие улучшения функции эндотелия, оказания антиоксидантных эффектов, ремоделирования сосудов, противовоспалительного и иммуномодулирующего действия, стабилизации атеросклеротических бляшек.

Особого внимания заслуживает высокочувствительный С-реактивный белок (вч. СРБ) – биомаркер воспаления, связанный с повышением риска развития инфаркта миокарда, инсульта, заболевания периферических артерий и внезапной сердечной смерти даже у внешне здоровых людей с нормальным уровнем ХС ЛПНП. В клиническом исследовании с участием 17 802 пациентов с повышенным уровнем вч. СРБ белка >2 мг/л и ХС ЛПНП <3,4 ммоль/л розувастатин достоверно снизил частоту больших сердечно-сосудистых событий на 44%, инфаркта миокарда – на 54%, инсульта – на 48%, реваскуляризации артерий – на 46% и смерти от всех причин – на 20%. На основании этих результатов показания для применения розувастатина были расширены, и к ним была добавлена первичная профилактика ССЗ.

В соответствии с результатами опубликованных клинических исследований и метаанализов клиническая эффективность дозировок розувастатина

Продолжение на стр. 16.

Клиническое подтверждение эффективности розувастатина КРКА в лечении гиперлипидемии с акцентом на дополнительные дозировки

Продолжение. Начало на стр. 15.

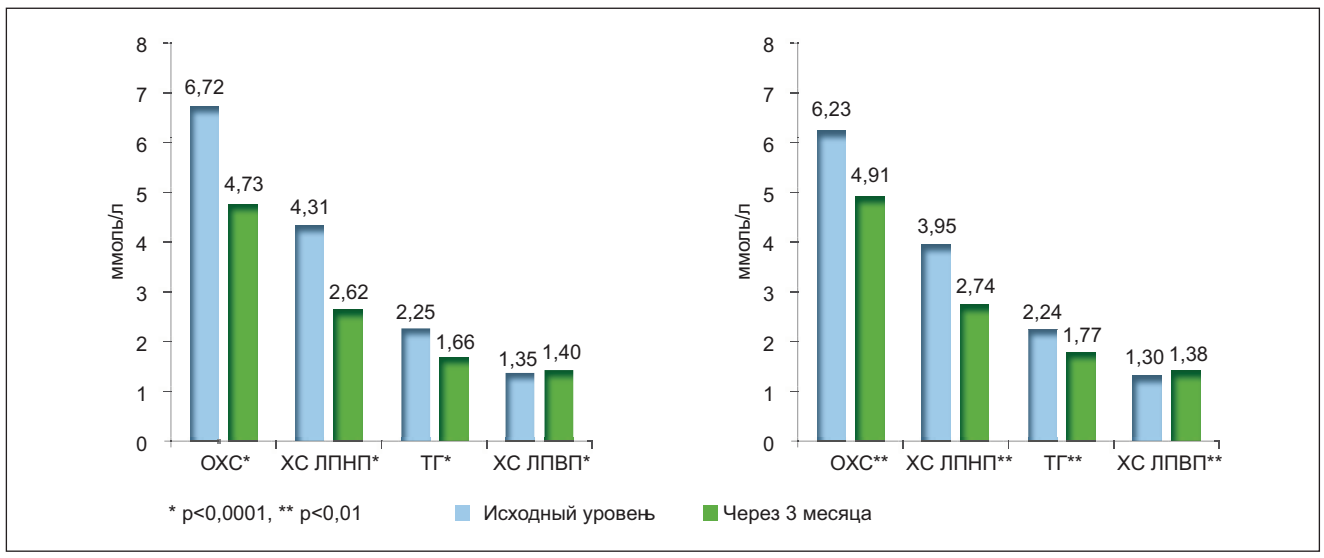


Рис. 1. Клиническая эффективность (средние значения изменения липидных параметров) Роксеры в исследованиях, проводимых в Словении (слева) и Словакии (справа)

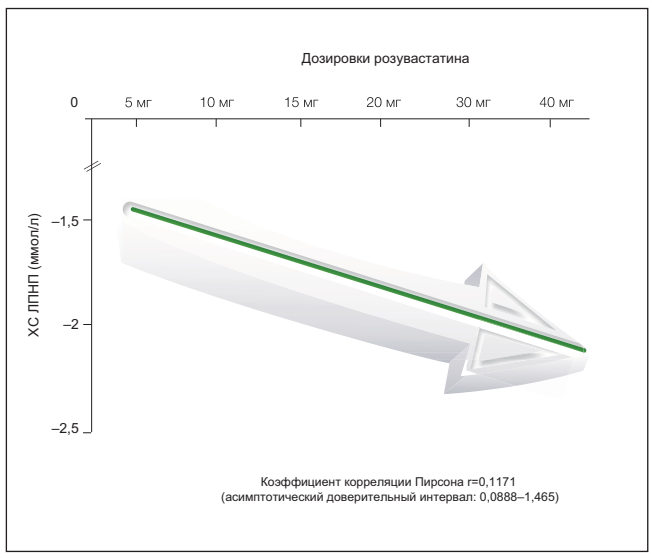


Рис. 2. Среднее снижение уровня ХС ЛПНП в зависимости от дозировки Роксеры

15 и 30 мг является прогнозируемой в интервале доз, уже утвержденных к применению и давно присутствующих на рынке. С целью получения реальных клинических доказательств, подтверждающих эффективность и безопасность широкого спектра доз розувастатина, включая 15 и 30 мг, компания КРКА провела несколько клинических исследований с препаратом Роксера*.

Нами получены результаты двух пострегистрационных исследований, проведенных с участием 6878 пациентов, а также ожидаются окончательные результаты международного клинического исследования ROSU-PATH, посвященного оценке эффективности и безопасности титрования доз розувастатина при лечении гиперлипидемии. В данной работе представлены промежуточные результаты клинического исследования ROSU-PATH, которое продолжается в настоящее время.

Эффективность и безопасность широкого спектра доз Роксеры, включая 15 и 30 мг, в лечении гиперлипидемии

Было проведено два пострегистрационных клинических исследования – одно в Словении и одно в Словакии – для изучения эффективности и безопасности титрования доз Роксеры при терапии гиперлипидемии. Цель обоих исследований заключалась не только в оценке общей эффективности и безопасности Роксеры, но и эффективности и безопасности отдельных доз препарата, включая дозы 15 и 30 мг, в обычной клинической практике.

В исследовании приняли участие 6366 пациентов из Словении и 512 – из Словакии. В обеих странах мониторинг пациентов продолжался 3 месяца.

*Препарат реализуется на отдельных рынках под различными торговыми марками (Роксера, Росвера, Сорваста).

В исследование были включены пациенты с гиперлипидемией обоих полов, в возрасте старше 18 лет, с первичной гиперхолестеринемией, смешанной гиперлипидемией (типа IIb) или с семейной гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, у которых диета и другие нефармакологические меры не дали желаемого эффекта.

Результаты обоих исследований продемонстрировали высокую эффективность и безопасность Роксеры, включая дозировки 15 и 30 мг, при лечении гиперлипидемии. К концу исследования уровни ОХС, ХС ЛПНП и ТГ были достоверно снижены при повышении уровня ХС ЛПВП (рис. 1). Результаты двух исследований были аналогичны:

- в исследовании, проводимом в Словении, при средней дозе 17,3 мг среднее снижение составило: ОХС – на 29,6%, ХС ЛПНП – на 39,2%, ТГ – на 26%, при этом ХС ЛПВП повысился на 3,7%;
- в исследовании, проводимом в Словакии, при средней дозе 19,3 мг среднее снижение составило: ОХС – на 21,2%, ХС ЛПНП – на 30,6%, ТГ – на 21%, при этом ХС ЛПВП повысился на 6,2%.

Была установлена линейная зависимость между дозой розувастатина и снижением уровня ХС ЛПНП (рис. 2).

В обоих исследованиях общий результат лечения Роксерой оценивался как «очень успешный» при достижении целевого уровня ХС ЛПНП (ХС ЛПНП ≤2,99 ммоль/л в первичной профилактике или ХС ЛПНП ≤2,49 ммоль/л во вторичной профилактике), «успешный», если уровень ХС ЛПНП был снижен более чем на 10%, но целевые значения не были достигнуты, или «неуспешный», если уровень ХС ЛПНП был снижен менее чем на 10% или изменения по сравнению с исходным уровнем ХС ЛПНП отсутствовали.

В исследовании, проводимом в Словении, общая клиническая эффективность Роксеры была оценена «очень успешно» или «успешно» в 96% случаев (рис. 3).

В исследовании, проводимом в Словакии, результаты лечения у 92% пациентов были оценены «очень успешно» или «успешно» (рис. 3).

Общее количество нежелательных реакций составило менее 3% в течение всего срока исследований, что свидетельствует о высокой безопасности Роксеры.

Исследование ROSU-PATH: эффективность и безопасность титрования дозы розувастатина в лечении пациентов с гиперлипидемией

Цель исследования

Целью данного исследования, которое на данный момент не завершено, является определение эффективности и безопасности Роксеры для широкой популяции пациентов (пациенты с высоким абсолютным риском развития ССЗ в первичной и вторичной профилактике) с первичной гиперхолестеринемией и смешанной гиперлипидемией (типа IIb) с особым вниманием к дополнительным дозировкам 15 и 30 мг.

Данное клиническое исследование является международным, мультицентровым, открытым, проспективным исследованием. В общей сложности в исследовании должны принять участие около 500 пациентов из 7 стран (Хорватии, Чешской Республики, Венгрии, Румынии, России, Словении и Украины).

Материалы и методы

Продолжительность лечения составляет 12 недель. Схема лечения включает назначение Роксеры в дозах от 10 до 40 мг. График мониторинга пациентов включает 4 визита: на 0-й, 4-й, 8-й и 12-й неделе. В первой группе пациентов титрование дозы розувастатина производится по стандартной схеме в соответствии с обычной клинической практикой: 10 мг – 20 мг – 40 мг, тогда как во второй группе используется альтернативная схема титрования дозы: 15 мг – 30 мг – 40 мг (рис. 4).

Первичной конечной точкой является оценка эффективности Роксеры в достижении целевых уровней ХС ЛПНП согласно рекомендациям ESC/EAS 2011 г. Вторичными конечными точками являются:

– установление линейной зависимости между дозой розувастатина и снижением уровней ХС ЛПНП;

– сравнение различий между группой, получающей лечение, предусмотренное обычной клинической практикой по стандартной (10 мг – 20 мг – 40 мг) схеме титрования, и группой, получающей лечение по альтернативной (15 мг – 30 мг – 40 мг) схеме;

– оценка процентного соотношения изменений уровня ХС ЛПВП, ОХС и ТГ к исходному уровню во всех временных точках (4, 8, 12 недель);

– оценка процентного соотношения пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛПНП, установленных рекомендациями ESC/EAS 2011 г., во всех временных точках (4, 8, 12 недель);

– вычисление частоты проявления нежелательных реакций, связанных с лечением.

Промежуточные результаты

Промежуточные результаты исследования продемонстрировали эффективность и безопасность Роксеры в лечении гиперлипидемии. У пациентов, завершивших лечение, были статистически достоверно снижены уровни ОХС, ХС ЛПНП и ТГ наряду с повышением уровня ХС ЛПВП.

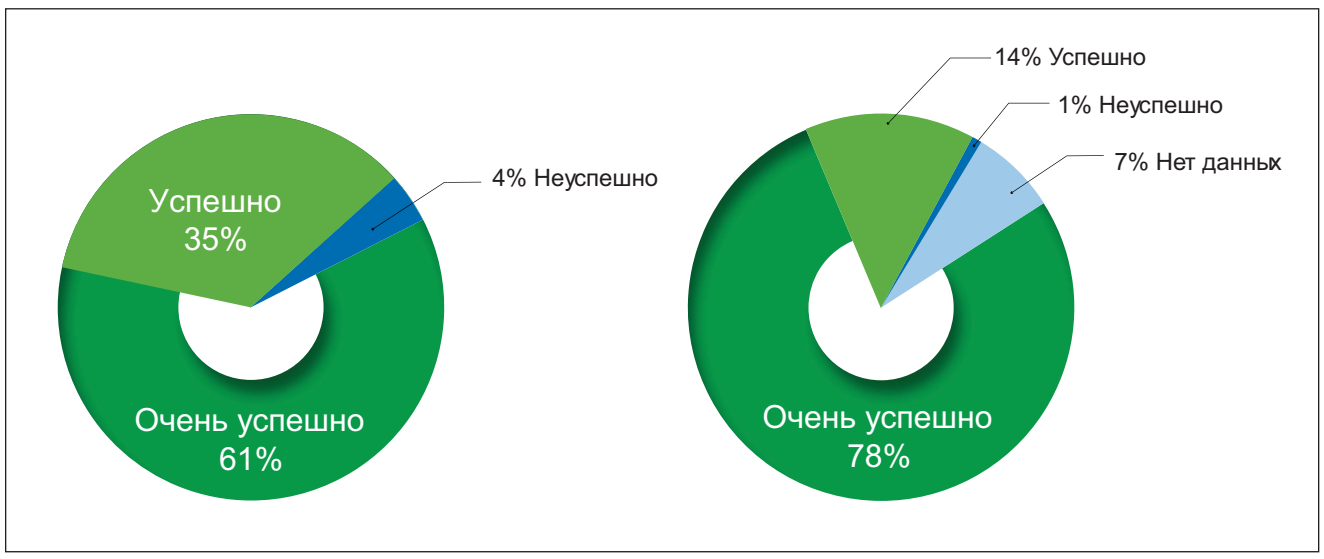


Рис. 3. Клиническая эффективность Роксеры в исследованиях, проводимых в Словении (слева) и Словакии (справа)

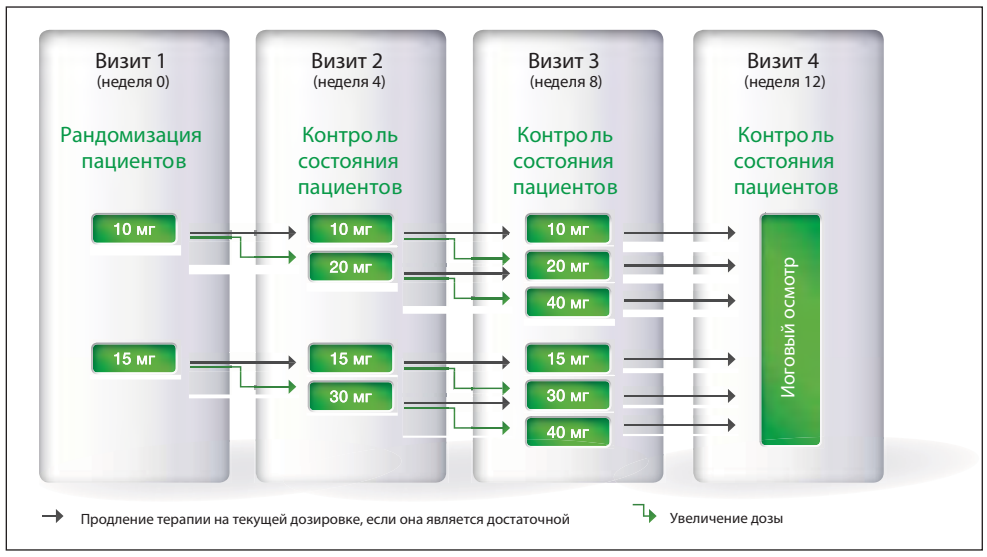


Рис. 4. Схема исследования ROSU-PATH

Средняя доза розувастатина в обеих группах составила 22,1 мг. При использовании стандартной схемы титрования со стартовой дозой 10 мг средняя доза препарата составила 20,5 мг. У пациентов, получавших розувастатин по альтернативной схеме титрования со стартовой дозой 15 мг, средняя доза розувастатина составила 23,7 мг.

Среднее снижение показателей было следующим:

– в группе стандартной схемы титрования: ОХС – на 34,4%, ХС ЛПНП – на 47,6%, ТГ – на 24,8%; повышение ХС ЛПВП – на 1,3% (рис. 5);

– в группе альтернативной схемы титрования: ОХС – на 35,6%, ХС ЛПНП – на 49,7%, ТГ – на 28,3%; повышение ХС ЛПВП – на 4,4% (рис. 5).

Среднее снижение уровня ХС ЛПНП при применении конечной дозы розувастатина на 12-й неделе при обеих схемах титрования:

– стандартная схема титрования: 10 мг – на 40,7%, 20 мг – на 45,7%, 40 мг – на 51,3% (рис. 6);

– альтернативная схема титрования: 15 мг – на 49,0%, 30 мг – на 49,8%, 40 мг – на 48,1% (рис. 6).

Терапевтическая эффективность оценивалась на основании нормализации уровня ХС ЛПНП (рис. 7):

– «хорошо» – при достижении целевых значений ХС ЛПНП: <1,8 ммоль/л, <2,5 ммоль/л или <3,0 ммоль/л к концу исследования в зависимости от группы риска или если уровень ХС ЛПНП снижался на ≥50% от исходного значения при невозможности достижения целевых уровней у пациентов очень высокого риска;

– «удовлетворительно» – если уровень ХС ЛПНП был снижен как минимум на 10%;

– «неудовлетворительно» – если уровень ХС ЛПНП был снижен менее чем на 10%.

Дальнейший анализ терапевтической эффективности показал, что целевые уровни липидов были достигнуты в группах пациентов с умеренным (ХС ЛПНП <3,0 ммоль/л) и высоким риском (ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л), но в группе пациентов с очень высоким риском целевой уровень (ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л) был труднодостижим, что отображено на рисунке 8.

Общая частота нежелательных реакций, большинство из которых имело место в начале терапии, составила 14,5%. В конце исследования этот показатель снизился до 5,5%. Наиболее распространенной нежелательной реакцией была головная боль, которая отмечалась в 3,0% случаев. Из нежелательных реакций, обычно имеющих причинно-следственную связь с приемом статинов, в 2,7% случаев отмечены бессимптомные изменения функциональных тестов печени и почек и в 2,1% случаев – миалгии.

Большинство нежелательных реакций проявлялись в легкой или умеренной степени, и только 1,5% пациентов испытывали тяжелые нежелательные реакции. К ним относились боли в животе, депрессия, головокружение, метеоризм, головная боль, бессонница, слабость в мышцах, миалгия и тошнота. Один из пациентов с тяжелой нежелательной реакцией выбыл из исследования, тогда как у других участников была снижена доза препарата или начато симптоматическое лечение. За весь период из исследования исключили 4 пациентов. Ни один из участников не был госпитализирован в связи с нежелательными реакциями.

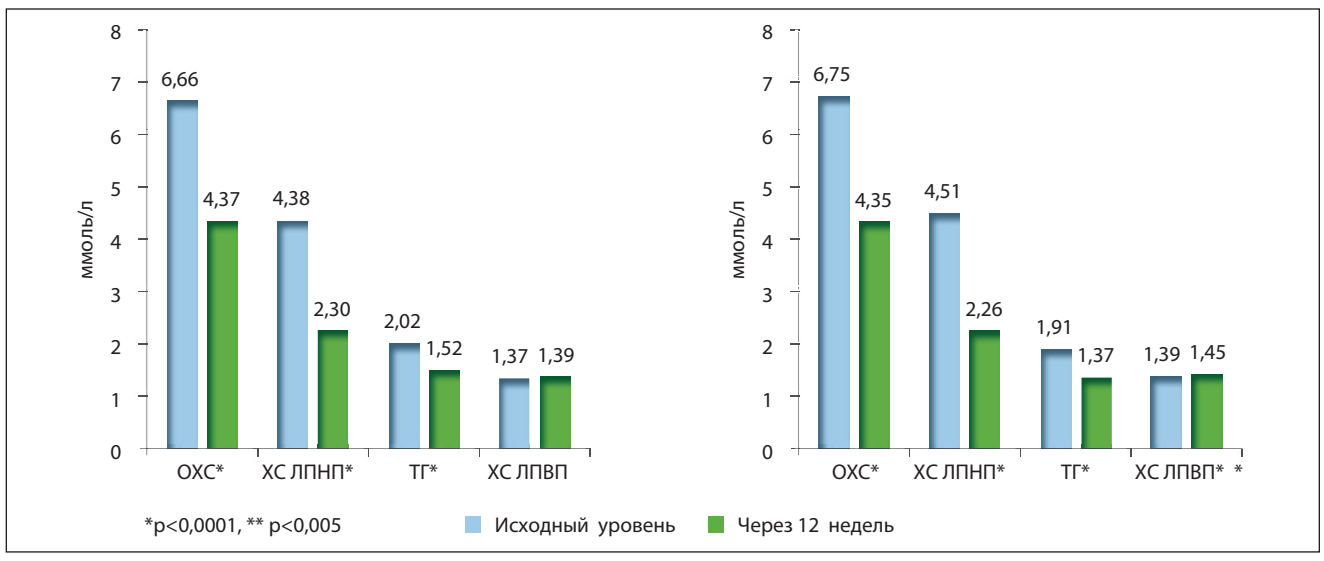


Рис. 5. Клиническая эффективность (средние изменения липидных параметров) Роксеры в группе стандартной (слева) и альтернативной (справа) схем титрования

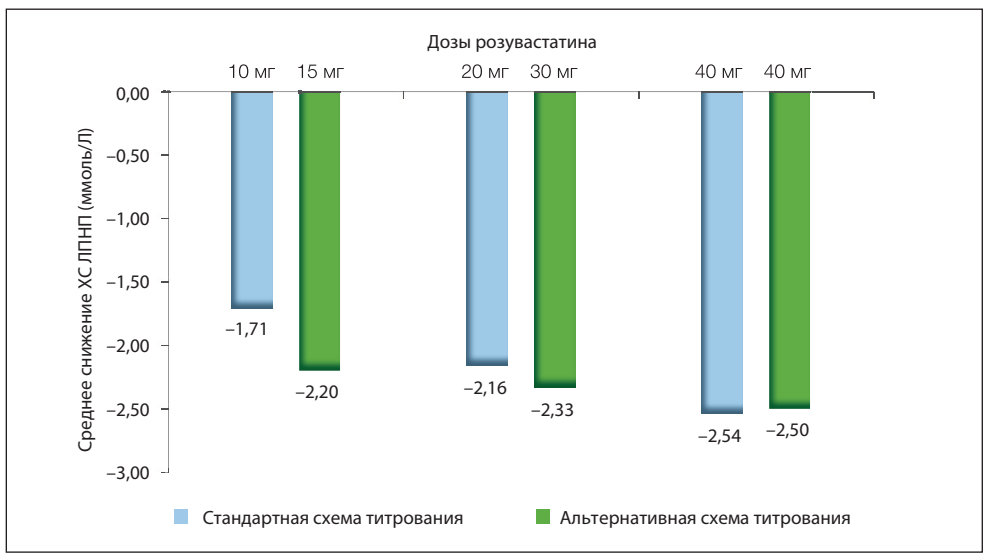


Рис. 6. Среднее снижение уровня ХС ЛПНП при получении конечной дозы розувастатина на 12-й неделе при обеих схемах титрования

Сравнение переносимости стандартной и альтернативной схем титрования не показало существенных различий в проявлении нежелательных реакций.

Заключение

В ряде клинических исследований было показано, что лечение, проведенное в строгом соблюдении рекомендаций по профилактике ССЗ, позволяет достичь более значительного влияния на заболеваемость и смертность, чем лечение, которое проводится в обычной клинической практике. В международных руководствах подчеркивается проблема назначения статинов в минимальных дозах без последующего их повышения до достижения целевых уровней липидов. Как следствие, пациенты не получают максимальной пользы от назначенного лечения и сохраняют повышенный риск развития и прогрессирования ССЗ.

У пациентов очень высокого риска уровень ХС ЛПНП снизился в среднем до 2,08 ммоль/л, и лечение было оценено как «удовлетворительное».

Учитывая, что большинство пациентов получают терапию минимальными дозами статинов, а врачи редко назначают высокие дозы, существует необходимость промежуточных доз. Широкий спектр дозировок Роксеры, включая 15 и 30 мг, позволяет скорректировать лечение в соответствии с индивидуальными потребностями пациентов и увеличить количество пациентов, достигающих целевых уровней липидов.

Пострегистрационные исследования с участием почти 7000 пациентов уже подтвердили хорошую эффективность и переносимость Роксеры, включая дозы 15 и 30 мг. Кроме того, была установлена линейная зависимость между дозировкой препарата и снижением уровня ХС ЛПНП. Предварительные результаты клинического исследования ROSU-PATH показали преимущества применения промежуточных доз розувастатина 15 и 30 мг. При лечении дозами 15 и 30 мг большее количество пациентов достигают целевых уровней липидов в сравнении с пациентами, получавшими лечение дозами 10 и 20 мг. Особенно важно, что в ходе исследования не было выявлено различий в переносимости розувастатина, поскольку при титровании по обеим схемам отмечена одинаковая частота нежелательных реакций.

***S. Brus**, KRKA, MPharm*

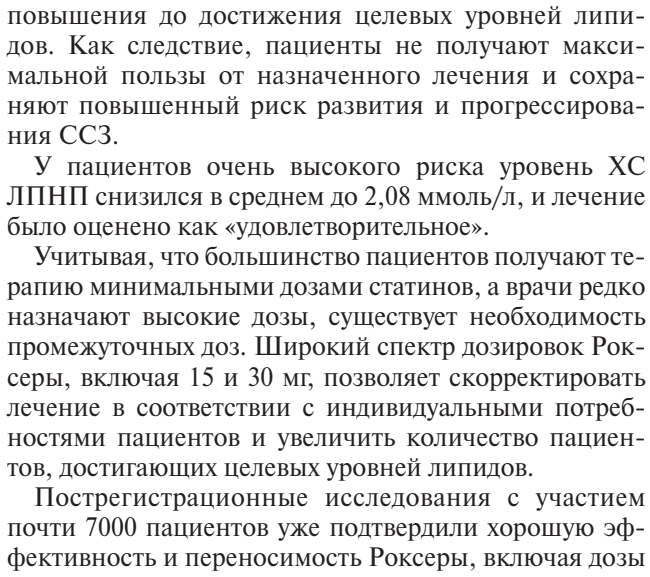


Рис. 7. Терапевтическая эффективность оценивалась как «хорошо» или «удовлетворительно» в 97% случаев

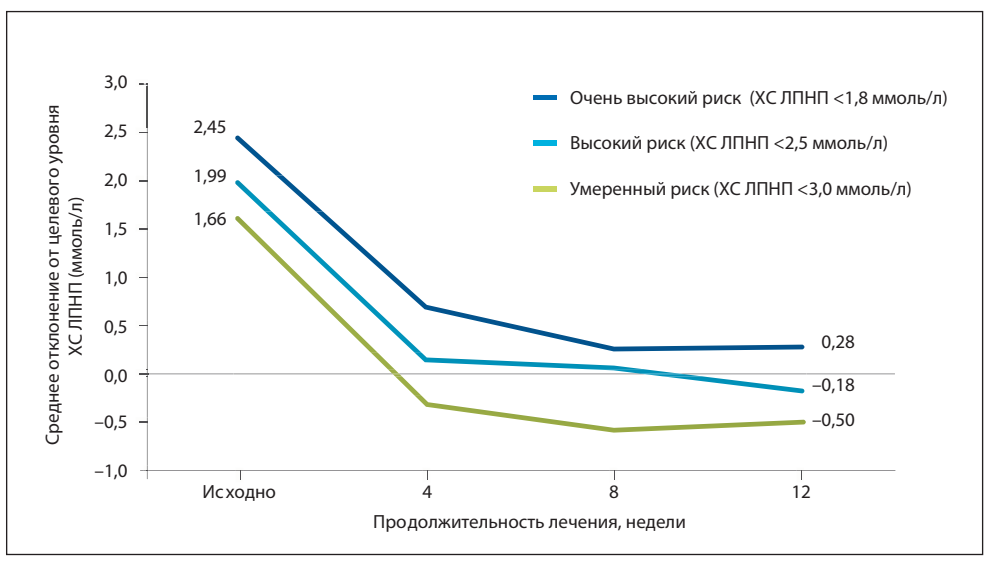


Рис. 8. Средние значения отклонений от целевых уровней липидов во время каждого контрольного посещения для пациентов различных групп риска (достижение целевых значений <1,8 ммоль/л, <2,5 ммоль/л и <3,0 ммоль/л)

Г.В. Дзяк, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор, **А.М. Василенко**, д.м.н., профессор, **В.А. Потабашний**, д.м.н., профессор, **С.А. Шейко**, д.м.н., **В.А. Василенко**, к.м.н.,
ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

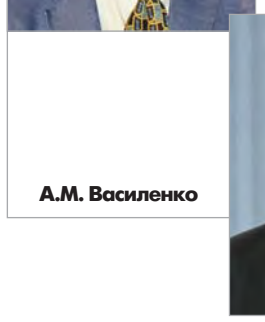
Гипертензивная болезнь сердца.

Почему терапевты и кардиологи эту международную трактовку поражения сердца у больных с артериальной гипертензией сводят только к трем буквам – ГЛЖ?

Согласно МКБ-10 под кодом I.10 значится эссенциальная (первичная) гипертония, а I.11 – гипертензивная болезнь сердца (ГБС). Академик В.Н. Коваленко на одном из конгрессов кардиологов Украины предложил использовать более привычный для украинских врачей термин – гипертензивное сердце (ГС). В Европейской классификации кардиомиопатий длительное время значилась вторичная форма ГБС – гипертензивная кардиомиопатия. После пересмотра этой классификации исключили гипертензивное поражение сердца из рубрики кардиомиопатий. Это ликвидировало разночтения данной патологиии, что усилило концепцию ГС.



Г.В. Дзяк



А.М. Василенко

Значительный вклад в развитие учения о ГС внес И.К. Шхвацабая (1988). Он определил ГС как кардио-гемодинамическую аномалию, обусловленную внутрисердечными системными изменениями регуляции гемодинамики, которая способствует значительному увеличению риска сосудистых катастроф.

Большой вклад в изучение этого патологического состояния внесли ученые ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины – В.А. Бобров, В.Н. Коваленко, Е.П. Свищенко, Ю.Н. Сиренко, ученые Днепропетровской государственной медицинской академии, а также профессора Запорожского государственного медицинского университета – В.А. Визир и С.Н. Поливода.

На основании научных разработок отечественных ученых мы даем следующие определения ГС. Гипертензивное сердце – это структурно-функциональные нарушения всех отделов сердца с ранним развитием диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ), которая со временем трансформируется в диастолическую сердечную недостаточность (ДСН). ДСН является одной из наиболее частых причин СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ.

Изначальным компонентом ГС является гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ). Механизмы формирования физиологической ГЛЖ и ГЛЖ на фоне артериальной гипертензии (АГ) принципиально отличаются. Так, у лиц, занимающихся тяжелым физическим трудом, и спортсменов на миокард ЛЖ действует только один фактор – перегрузка давлением. При этом архитектоника миокарда не изменяется. Это типичный пример физиологической компенсаторной ГЛЖ. Для больных с АГ и ГЛЖ характерно увеличение жесткости стенок ЛЖ и снижение податливости их в диастолу при пассивном заполнении ЛЖ кровью. Жесткость миокарда ЛЖ обусловлена его фиброзными изменениями, возникающими вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и увеличения выработки альдостерона у больных АГ. Увеличение жесткости миокарда и уменьшение растяжимости и податливости стенок ЛЖ в диастолу приводит к повышению давления заполнения ЛЖ, ухудшению его наполнения и, как следствие, – к снижению ударного объема, минутного объема крови. Появляются ранние признаки СН: быстрая утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Больные с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии с ГС ощущают эти проявления СН уже при подъеме на 3-4-й этаж жилого здания. На этом этапе левое предсердие (ЛП) выполняет компенсаторную роль по преодолению повышенного давления при заполнении ЛЖ. Удлиняется систола ЛП, увеличиваются его размеры, увеличивается фракция опорожнения левого предсердия (ФОЛП). Со временем компенсаторные возможности ЛП уменьшаются, развивается дилатация ЛП. У части больных на ЭКГ регистрируется P mitrale. При увеличении конечного диастолического размера (КДР) ЛП до 5 см у больных срывается синусовый ритм, возникает фибрилляция предсердий (ФП). Следует отметить, что это вторая по частоте после ишемической болезни сердца (ИБС) причина развития ФП.

Вышеизложенные нарушения расслабления ЛЖ и повышение нагрузки на ЛП отражает отношение пиковых скоростей волн E/A. E – быстрый митральный поток крови, пассивно стекающей из легочных вен через открытое в диастоле отверстие митрального клапана в ЛЖ, A – скорость кровотока при сокращении ЛП. В норме это отношение >1,0 (рис. 1). При ДДЛЖ уменьшается скорость волны E в результате замедления расслабления ЛЖ. Компенсаторно увеличивается пиковая скорость поздней диастолической фазы и увеличивается скорость волны A (рис. 2). Отношение E/A становится <1,0. Методика определения этого отношения широко доступна и поэтому должна использоваться у всех больных с ГБ II-III стадии. Это необходимо не только для диагностики ДДЛЖ, но и для дифференциальной диагностики систолической и диастолической СН.

На рисунке 2 отражены критерии умеренно выраженной ДДЛЖ у больных с ГС: отношение E/A <1,0, значительное удлинение времени изоволюмического расслабления миокарда (IVRT) и замедление времени кровотока в раннюю фазу наполнения ЛЖ (DT).

Со временем снижается компенсаторная возможность ЛП, и ЭхоКГ приобретает исходные параметры. Отношение E/A становится >1,0. Это этап псевдонормализации диастолического наполнения ЛЖ.

У больных с резистентной и неконтролируемой АГ ДД прогрессирует, и развивается рестриктивный тип диастолического наполнения ЛЖ, изображенный на рисунке 3.

Для этого типа диастолического наполнения ЛЖ характерно: значительное увеличение (>100 мс) скорости трансмитрального потока крови в период раннего наполнения ЛЖ (E), значительное уменьшение скорости кровотока во время сокращения ЛП, увеличение отношения E/A (>2,0), уменьшение времени IVRTи DT. Эти изменения развиваются на фоне значительного увеличения конечного диастолического АД (КАД) в ЛЖ и приводят к снижению ФВ ЛЖ. Это свидетельствует о значительном нарушении внутрисердечной гемодинамики, когда жесткость миокарда стенок ЛЖ полностью истощает сократительный резерв ЛП и заполнение ЛЖ осуществляется в основном в раннюю фазу диастолы. У таких больных значительно снижена предсердная гемодинамическая добавка, которая в норме составляет 25% ударного объема крови. Рестриктивный тип диастолического наполнения ЛЖ характерен для систолической дисфункции ЛЖ. Он служит тестом для дифференциальной диагностики между диастолической и систолической дисфункцией ЛЖ.

Критерии тяжести ДДЛЖ по данным трансмитрального потока представлены на рисунке 4. Данные, представленные на рисунке, указывают на следующую взаимосвязь: легкая диастолическая дисфункция приводит к нарушению релаксации ЛЖ, умеренная характеризуется

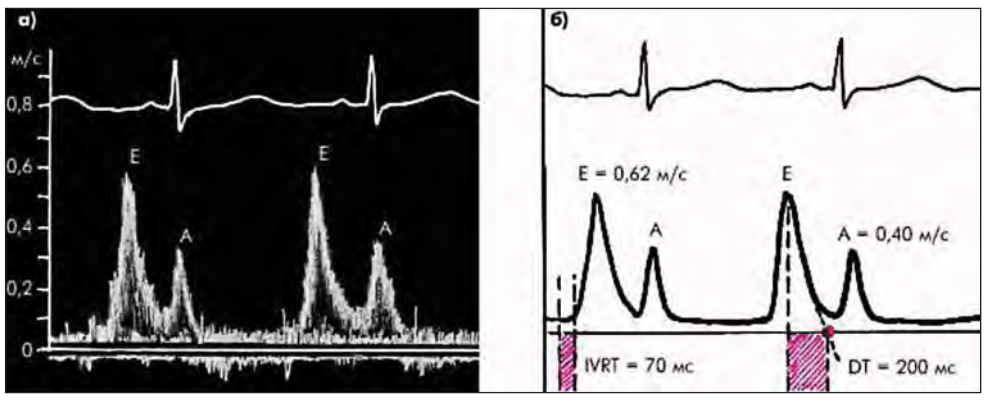


Рис. 1. Нарушения расслабления ЛЖ и повышение нагрузки на ЛП

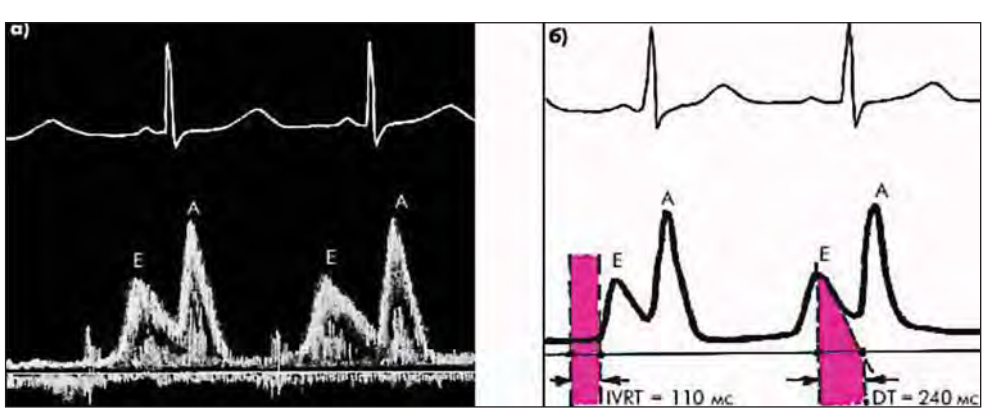


Рис. 2. Критерии умеренно выраженной ДДЛЖ у больных с ГС

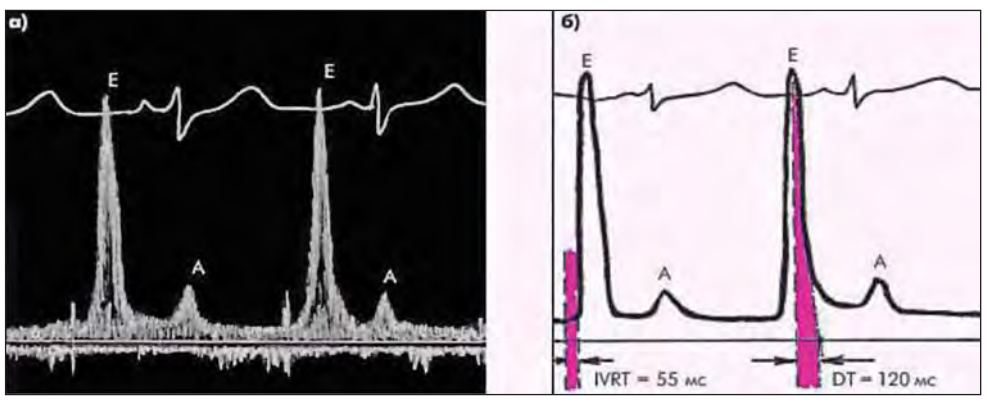


Рис. 3. Рестриктивный тип диастолического наполнения ЛЖ

псевдонормальным типом наполнения, а тяжелая определяет рестриктивный тип наполнения ЛЖ.

Согласно европейским рекомендациям (2014) более точно можно определять степень диастолической дисфункции по соотношению E/e′, где e′ отражает скорость подъема основания фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу. Этот индекс указывает на степень наполнения ЛЖ в диастолу. Для данной методики необходим тканевой допплер, что сдерживает ее широкое внедрение.

Аналогичные изменения происходят и в правых отделах сердца. Согласно нашим данным у больных с ГС на фоне выраженной диастолической недостаточности ЛЖ развивается диастолическая дисфункция правого желудочка (ПЖ), а в последующем – его гипертрофия. На ЭКГ у таких больных появляется углубленный зубец S в V5-V6 грудных отведениях. И если у пациента нет сопутствующего хронического обструктивного бронхита, то с уверенностью можно трактовать это явление как вовлечение ПЖ в формирование ГС. Вначале ПЖ включается в патологический процесс содружественно с ЛЖ, так как они имеют две общие мышцы – внутреннюю прямую и наружную косую. В последующем развивается гипертония малого круга кровообращения, что увеличивает нагрузку на ПЖ. Наряду с этим у больных с АГ повышается тонус блуждающего нерва в ответ на гиперсимпатикотонию, что приводит к обструкции мелких бронхов. Все вышеперечисленное, включая и латентную бронхиальную обструкцию, приводит к перегрузке ПЖ. У больных с ГС часто определяется дилатация правого предсердия (ПП) и возникает застой в большом круге кровообращения.

В настоящее время очевидно, что ГС является самостоятельным и первым по значимости фактором риска развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, аритмии, СН и внезапной смерти. Подтверждением этому могут быть результаты исследования LIFE.

Почему так сложно добиться значительного снижения риска развития ИМ у больных с ГС?

Причины этого кроются прежде всего в самой ГЛЖ. У части больных ГЛЖ не симметричная, чаще преобладает гипертрофия межжелудочковой перегородки, что служит фактором риска развития ИМ соответствующей локализации, тяжелых аритмий и внезапной смерти.

ГЛЖ у больных АГ классифицируется согласно Strauer (1984) на следующие три типа.

• Нормострессовая (адекватная), при которой развитие ГЛЖ приводит к нормализации напряжения стенок ЛЖ. Степень выраженности ГЛЖ при этом соответствует гемодинамической перегрузке ЛЖ у конкретного больного.

• Гипострессовая, при которой степень выраженности ГЛЖ неадекватна напряжению стенки ЛЖ. Развивается чрезмерная (избыточная) ГЛЖ по отношению к уровню постнагрузки на ЛЖ. Избыточная ГЛЖ отмечается у пациентов с небольшой длительностью заболевания (до 10 лет), мягкой АГ без гипертензивных кризов. Толщина стенок ЛЖ при этом достигает 1,4 см.

• Гиперстрессовая (неадекватная) с недостаточным развитием ГЛЖ и сохранением повышенного напряжения стенок ЛЖ. ГЛЖ не соответствует высокой перегрузке ЛЖ. Наблюдается

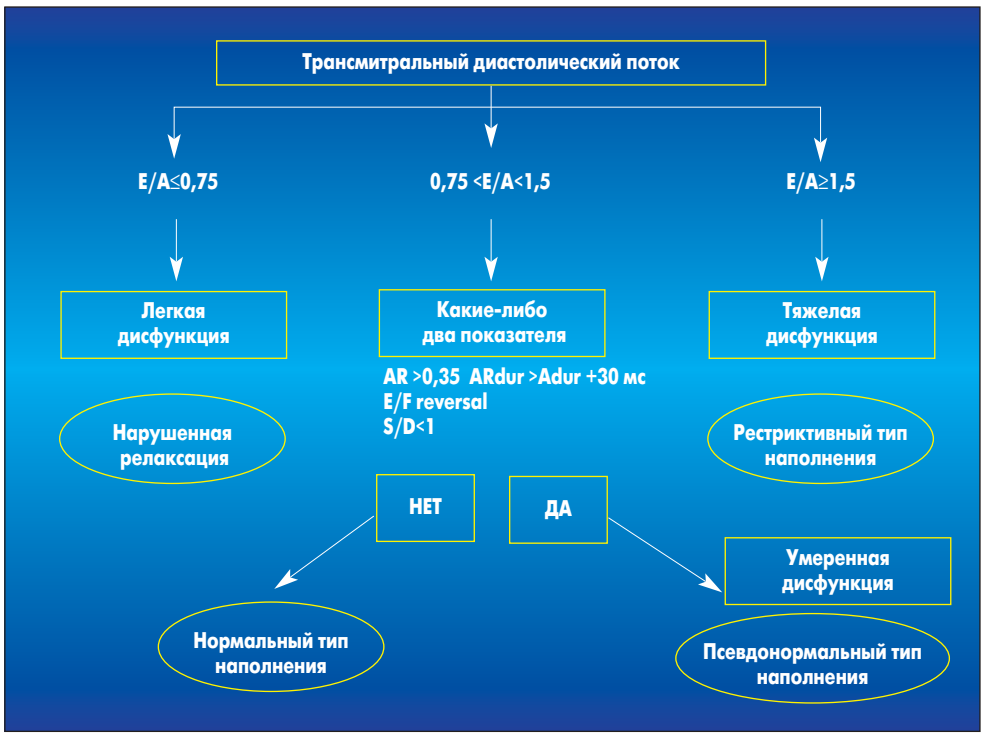


Рис. 4. Критерии тяжести ДДЛЖ по данным трансмитрального диастолического потока (при отсутствии тканевой допплер-ЭхоКГ)

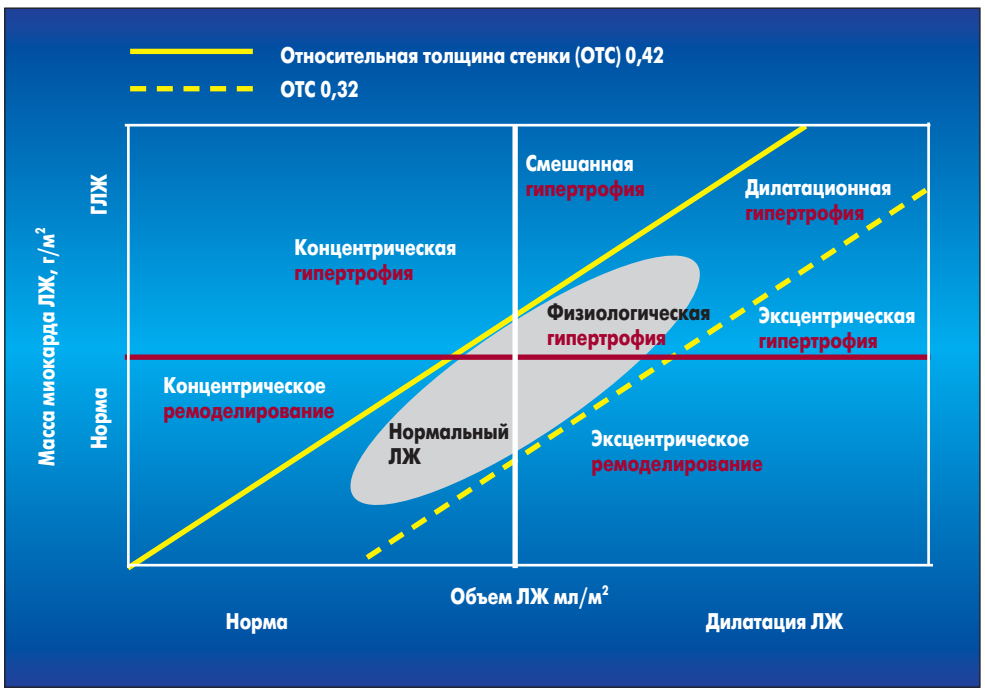


Рис. 5. Классификация изменений геометрии ЛЖ

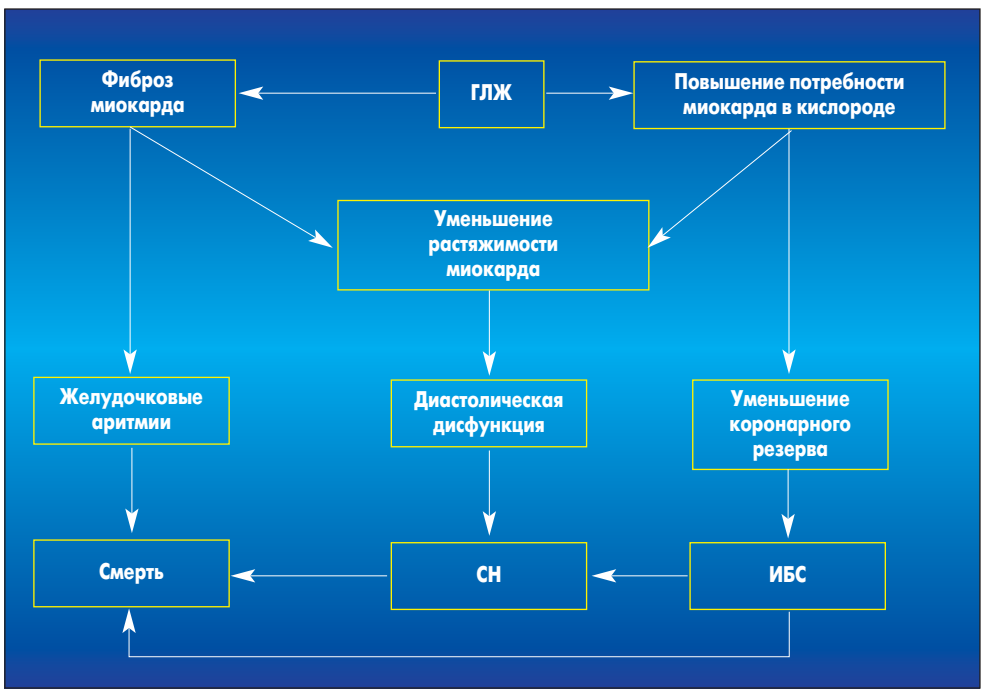


Рис. 6. Прогрессирование ГЛЖ (Г.В. Дзяк, 1998)

у пациентов с длительностью заболевания ≥20 лет, при тяжелом течении АГ с высокими значениями АД, с частыми гипертензивными кризами. Толщина стенок ЛЖ составляет всего 1,2-1,3 см.

Гиперстрессовая, недостаточная гипертрофия ЛЖ всегда таит в себе признаки скрытой СН. При повышении АД >220/120 мм рт. ст. на фоне кардиального осложненного криза у таких больных развивается острая левожелудочковая недостаточность, проявляющаяся кардиальной астмой, отеком легких.

Уровень АД >220/120 мм рт. ст. служит критерием дифференциальной диагностики острой левожелудочковой недостаточности, отека легких, обусловленных гипертензивным кризом или ИБС. Если отек легких развивается при уровне АД <220/120 мм рт. ст., это свидетельствует о проявлениях ИБС, так как даже недостаточно гипертрофированный ЛЖ преодолевает гемодинамическую перегрузку при уровне АД 220/120 мм рт. ст. В реальной практике врача этот критерий дифференциальной диагностики помогает разобраться в сложной клинической ситуации, когда у больного имеет место сочетание ГБ и ИБС. Доля пациентов с неадекватной гипертрофией ЛЖ среди больных с ГС, по нашим данным, составляет 24,7%.

Описание геометрии ЛЖ включает минимум 4 категории: нормальную геометрию, концентрическое ремоделирование, концентрическую и эксцентрическую ГЛЖ. Это стандартные компоненты ЭхоКГ-заключения.

В рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов и Американского общества эхокардиографии 2015 г. предложена современная классификация изменений геометрии ЛЖ у больных АГ (рис. 5), что будет способствовать усовершенствованию диагностики ГС.

ГС формируется у больных с ГБ II стадии. В последующем при ГБ III ст. происходит трансформация ГС: концентрическая ГЛЖ трансформируется в эксцентрическую, к ДСН присоединяется систолическая, регистрируется выраженная дилатация ЛП, ПП и ЛЖ, гипертрофия ПЖ. На все составляющие ГС влияют сопутствующие заболевания, чаще всего ИБС.

Таким образом, у больных с ГС имеются следующие изменения.

1. Функциональные изменения – повышение жесткости миокарда ЛЖ, снижение его податливости в диастолу, повышение диастолического давления заполнения ЛЖ, гиперфункция ЛП, удлинение фазы опорожнения ЛП, увеличение ФОЛП, изменение пиковых скоростей волны E и A, e′.

2. Структурные изменения – концентрическая, эксцентрическая ГЛЖ, дилатация ЛП, гипертрофия ПЖ, дилатация ПП.

Концепция ГС была представлена нами еще в 1998 г. (рис. 6).

В результате ремоделирования ЛЖ нарушается коронарная микроциркуляция, что приводит к снижению коронарного резерва даже при отсутствии стеноза коронарных артерий. Так развивается коронарная микроангиопатия и в последующем – ИБС.

В плане ранней диагностики ИБС у больных с ГС следует учитывать тот факт, что при неконтролируемом АД у пациентов с выраженной ГЛЖ на ЭКГ сначала регистрируется уплощение зубца T. Со временем он углубляется и становится негативным в левых грудных отведениях, в сочетании с косонисходящим снижением сегмента ST. Это отражает возникновение и прогрессирование дистрофических и ишемических изменений в миокарде. Характерна противоположная направленность основного зубца комплекса QRS и сегмента ST с зубцом T.

При систолической перегрузке ЛЖ давлением, на фоне резкого повышения АД, во время гипертензивного криза, физической перегрузки больного на ЭКГ появляются признаки нарушения реполяризации в виде депрессии сегмента ST и негативизации зубца T в левых грудных отведениях преходящего характера.

Признаки диастолической перегрузки ЛЖ (перегрузка объемом) на ЭКГ – увеличение амплитуды зубца R, глубокие, но не патологические зубцы Q в сочетании с позитивными, часто высокими, заостренными зубцами T в левых грудных отведениях.

Выраженная ГЛЖ с дилатацией и перегрузкой ЛЖ осложняется нарушениями внутрижелудочковой проводимости

Продолжение на стр. 20.

Г.В. Дзяк, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор, **А.М. Василенко**, д.м.н., профессор, **В.А. Потабашний**, д.м.н., профессор, **С.А. Шейко**, д.м.н., **В.А. Василенко**, к.м.н., ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

Гипертензивная болезнь сердца. Почему терапевты и кардиологи эту международную трактовку поражения сердца у больных с артериальной гипертензией сводят только к трем буквам – ГЛЖ?

Продолжение. Начало на стр. 18.

в форме полной или неполной блокады левой ножки пучка Гиса.

У всех ли больных ГБ развивается ГС?

ГС развивается у всех больных с ГБ II ст. с преимущественным поражением сердца. Темпы развития ГС разные и зависят от своевременно начатой и постоянно проводимой адекватной антигипертензивной терапии. Правильная трактовка структурно-функциональных изменений сердца обязывает врачей активно добиваться регресса ГЛЖ путем использования антигипертензивных средств, обладающих кардиопротекторными свойствами, – блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов кальция. Эти препараты имеют явные преимущества в отношении снижения массы миокарда ЛЖ, что и является приоритетной задачей в лечении пациентов с ГЛЖ.

Во Фрамингемском исследовании, а также в исследовании LIFE доказано, что регресс ГЛЖ способствует снижению риска кардиоваскулярных событий на 25%. Снижение массы миокарда ЛЖ начинается через 6 мес постоянного приема одного из указанных антигипертензивных средств. Первым проявлением регресса ГЛЖ будет увеличение толерантности пациента к физической нагрузке, что может наблюдаться уже через 3 мес эффективной терапии. Больной без ощущения одышки может подниматься уже на 4-5-й этаж жилого здания.

Лечение, направленное на регресс ГЛЖ, будет способствовать первичной профилактике ФП, одной из существенных причин которой является электрическое ремоделирование миокарда, развивающееся на фоне анатомического ремоделирования.

Наиболее частым и тяжелым осложнением АГ является инсульт. В Украине частота инсультов в 2 раза превышает частоту ИМ, и это связано в первую очередь с неудовлетворительным контролем АД в популяции пациентов с АГ. Особенно высок риск инсульта у больных с ГС при значительном увеличении размера и полости ЛП: это обусловливает срыв синусового ритма и образование тромбов в ЛП, реже – в ПП.

Когда практический врач должен указывать в диагнозе ГБ II ст. на наличие ГС?

При наличии у пациента АГ, ГЛЖ, увеличения размеров ЛП, признаков ДДЛЖ (Е/А <1,0), сохраненной ФВ ЛЖ врач имеет полное основание выставлять в диагноз ГС.

Как трактовать СН у больных с ГС?

Если больной предъявляет жалобы на быструю утомляемость, одышку, снижение толерантности к физической нагрузке, а лечащий врач имеет техническую возможность определить ДДЛЖ, в диагнозе должна быть указана ДСН. При отсутствии возможности определить параметры ДДЛЖ в диагнозе указывается на СН с сохраненной ФВ.

Где грань между ДДЛЖ и ДСН?

Критерии разграничения между ДДЛЖ и ДСН представлены на рисунке 7.

ДСН устанавливается у больных с клиникой СН, значительным снижением толерантности к физической нагрузке, значительным увеличением размера и объема ЛП. При отсутствии указанных изменений в диагнозе указывается на ДДЛЖ. Уровень смертности больных с выраженной ДДЛЖ, сохраненной ФВ ЛЖ по данным статистики сопоставим с таковым у больных с СН со сниженной ФВ ЛЖ.

Примеры клинического диагноза:

1. ГБ II стадии, ст. I, ГС, риск 3, ДСН IIА. Частая желудочковая экстрасистолия.

2. ГБ II стадии, ст. III, ГС, риск 4, ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. ФП, персистирующая форма. Сахарный диабет, 2 тип, компенсированный.

Особенности лечения ДСН

Международного консенсуса по лечению ДСН не существует, но имеются международные рекомендации, в которых обозначены основные направления терапии больных:

– улучшение расслабления ЛЖ (ИАПФ, дигидропиридиновые антагонисты кальция);

– регресс ГЛЖ и улучшение податливости стенок (уменьшение толщины миокарда и избытка в нем коллагена – ИАПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон);

– поддержка компенсаторной (сократительной) функции предсердий и контроль сердечного ритма (бета-блокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция – верапамил);

– уменьшение застойных явлений за счет уменьшения объема циркулирующей крови (диуретики).

Как видно из приведенной схемы лечения, основными препаратами в лечении ДСН являются ИАПФ, БРА, антагонисты кальция, бета-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Ограниченное применение имеют диуретики. Исключается дигоксин, так как он увеличивает напряжение стенок ЛЖ и усугубляет его диастолическую дисфункцию.

Фибрилляция предсердий у больных с ГС появляется при растяжении (увеличении) ЛП, когда КДР достигает 5 см. Изначально возникает пароксизмальная форма, которая со временем переходит в персистирующую. При КДР ЛП ≥6 см ФП становится постоянной. Согласно данным Фрамингемского исследования, которое длилось в течение 36 лет, частота развития первых случаев ФП у больных, принимавших ИАПФ, уменьшилась на 70%, что свидетельствует о высокой эффективности первичной профилактики аритмий. В других исследованиях на фоне приема ИАПФ и БРА существенно снижалась частота развития ИМ, инсультов, СН и потребность в аортокоронарном шунтировании. В последние годы показана высокая эффективность современного антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона в профилактике ФП, что объясняется его влиянием на процесс фиброзирования миокарда, который играет большую роль в развитии нарушений ритма сердца.

Учитывая вышеизложенное, снижение индекса массы миокарда ЛЖ должно быть главной целью терапевтической тактики врача-терапевта и кардиолога.

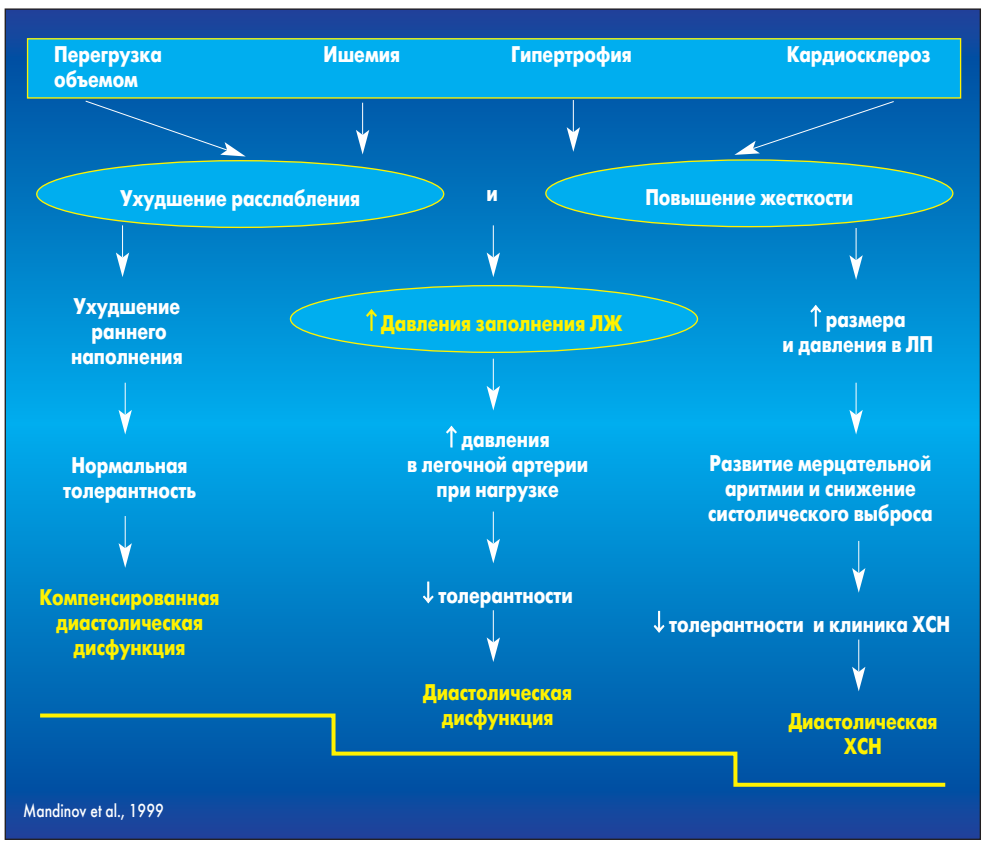


Рис. 7. Патогенез ДСН

Практические рекомендации

1. При обнаружении у больного АГ концентрической ГЛЖ, дилатации ЛП, сохраненной ФВ ЛЖ и при наличии данных допплер-ЭхоКГ, свидетельствующих о ДДЛЖ (Е/А < 1,0) (последний пункт – желателен), в диагнозе следует указывать ГС, а не ГЛЖ. Необходимо учитывать возрастные параметры нормальной диастолической функции ЛЖ, изложенные в европейских и американских рекомендациях 2015 г.
2. Заключения ЭхоКГ у пациентов с АГ должны включать специфический комментарий и параметры, характеризующие степень заполнения ЛЖ в диастолу: степень диастолической дисфункции, объем ЛП, величину отношения Е/А, а при наличии тканевого допплера – Е/е'.
3. Диагноз ДСН у больных с ГС выставляется при наличии симптомов СН и данных ЭхоКГ, свидетельствующих о ДДЛЖ. Больным с ГС, имеющим симптомы СН, но не обследованным с помощью ЭхоКГ-исследования на наличие ДДЛЖ, выставляется диагноз СН с сохраненной ФВ ЛЖ.
4. У пациентов с ГС следует проводить комбинированную антигипертензивную терапию с обязательным включением ингибиторов РААС и дигидропиридиновых антагонистов кальция. Среди ингибиторов РААС предпочтение следует отдавать БРА, так как они в большей степени уменьшают массу миокарда ЛЖ, снижают активность ангиотензина II, продуцируемого сердечной мышцей без участия АПФ. Это соответствует данным доказательной медицины.
5. Лечение ДСН следует проводить в соответствии с европейскими рекомендациями. Приоритетное направление лечения – снижение массы миокарда ЛЖ, увеличение его растяжимости в диастолу путем применения БРА/ИАПФ, антагонистов кальция и уменьшение фиброзирования миокарда посредством назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон).
6. Активную профилактику ФП у больных с ГС необходимо проводить при увеличении КДР ЛП до 4,5 см. Препаратами выбора могут быть: БРА/ИАПФ, бета–адреноблокаторы с учетом их выраженного антиаритмического и антифибрилляторного эффектов, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон), статины.
7. Первичная профилактика инсульта должна активно проводиться у больных с резистентной АГ, с отягощенным семейным анамнезом в отношении инсульта, нарушением когнитивных функций и увеличением КДР ЛП ≥5 см. Препаратами выбора могут быть: БРА, дигидропиридиновый антагонист кальция, диуретик. В данной клинической ситуации диуретики оказывают выраженное антигипертензивное действие и уменьшают размеры полостей сердца. Обязательным является назначение статинов.

Мы считаем, что изложенной информацией о ГС должны владеть практические врачи – терапевты и кардиологи. Надеемся, что она будет побуждать их к выбору более активной терапевтической тактики.

Уточняющая информация

Уважаемый читатель! В выпуске «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» № 2 2015 г. допущена опечатка. В статье «Нейроциркуляторная дистония. Актуальные вопросы и ответы» на стр. 25 в таблице 1 следует читать вместо «инфекционного эндокардита» – «инфекционного миокардита».

Профилактика цереброваскулярных осложнений у пациентов с артериальной гипертензией

По материалам научно-практической конференции «Медико-социальные проблемы артериальной гипертензии в Украине» (27-29 мая, г. Львов)

«Карьера» типичного пациента с артериальной гипертензией (АГ), которая рано или поздно может приводить к тяжелым сердечно-сосудистым осложнениям – инсультам и инфарктам миокарда, – у некоторых пациентов может включать и такие этапы, как развитие когнитивных нарушений и сосудистой деменции. Даже умеренные когнитивные расстройства ведут к снижению социальной активности пациента и трудностям в организации привычной деятельности. Дементные больные, например с болезнью Альцгеймера (БА), становятся тяжелым бременем для своих семей в связи с необходимостью постоянного контроля и ухода за ними. Поэтому целесообразным представляется включение в схемы терапии АГ таких гипотензивных препаратов, которые доказанно снижают риск развития когнитивных нарушений, в т.ч. деменции.

Возможно ли решить эту проблему с помощью антигипертензивной терапии, и какой препарат выбрать для этой цели? Ответы на эти вопросы прозвучали в докладе **доктора медицинских наук, профессора Елены Геннадьевны Несукай (отдел некоронарных болезней сердца и ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины)**.



– Во всем мире сегодня насчитывается не менее 35,6 млн пациентов с деменцией, и распространенность заболевания растет: к 2030 г. ожидается увеличение количества таких больных до 66,7 млн, а к 2050 г. – до 115,4 млн (Sadock, 2008).

Значимыми факторами риска развития деменции являются пожилой возраст и АГ. Известно, что плохо контролируемая АГ, гипертонические кризы, инсульты приводят к более значительному прогрессированию нейродегенеративных процессов, которые, в свою очередь, обусловливают возникновение когнитивных расстройств. Поэтому пациенты среднего возраста при наличии АГ наряду с пожилыми входят в группу высокого риска развития когнитивных нарушений. Важно, что АГ – потенциально обратимый фактор, таким образом, существует перспектива предотвращения деменции путем эффективного контроля артериального давления (АД). Это подтверждают и данные последних эпидемиологических исследований, в которых показано, что некоторые антигипертензивные препараты могут снизить риск развития БА. В работе De Carly и соавт. (2002) был сделан вывод о существовании прямой связи между уровнем АД в 50 лет и состоянием мышления в 70 лет. Эти же авторы установили, что эффективность контроля АД с помощью антигипертензивной терапии влияет на когнитивную функцию – чем ниже АД, тем лучше когнитивная функция. Поэтому так важно выбрать средство с выраженным и длительным антигипертензивным эффектом. Кроме того, этот препарат должен обладать церебропротекторными свойствами, и наибольшее внимание в связи с этим привлекают антагонисты кальция (АК), для которых доказано наличие специфического антиатеросклеротического эффекта, выражающегося в уменьшении толщины комплекса интима-медиа и замедлении роста атеросклеротических бляшек. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о способности нитрендипина улучшать транспорт через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) β-амилоида – белка, составляющего основу синильных бляшек в сосудах головного мозга, которые играют важную роль в развитии БА. Клиренс β-амилоида через ГЭБ – ключевой регуляторный этап депозиции этого белка в мозге, и, соответственно, способность препарата улучшать выведение бета-амилоида определяет выраженность его профилактического эффекта в отношении БА.

Из экспериментальных работ известно, что не все АК обладают способностью влиять на клиренс β-амилоида. Этот эффект отсутствует у амлодипина, фелодипина, исрадипина и нифедипина (C. Bachmeier, 2011). Нитрендипин – современный представитель дигидропиридиновых АК, обладающий доказанным нейропротекторным эффектом. Данный эффект нитрендипина реализуется посредством трех механизмов: 1) торможением транспорта кальция в нейроны головного мозга (предотвращает нарушения кальциевого гомеостаза – одного из звеньев патогенеза БА; 2) проникновением через ГЭБ и накоплением в участках головного мозга, чаще всего поражающихся при БА, – коре, таламусе и гиппокампе; 3) увеличением синтеза нейротрансмиттеров, количество которых уменьшается при деменции (Ж.Д. Кобалава и соавт., 2005).

Помимо этого, нитрендипин обладает выраженной вазоселективностью, благодаря чему обеспечивает мощную периферическую вазодилатацию и равномерное снижение АД на протяжении 24 ч при однократном приеме в течение суток. Таким образом, нитрендипин, учитывая его возможности влияния на патогенетические механизмы сосудистой деменции, является препаратом выбора для лечения пациентов с АГ и высоким риском когнитивных нарушений.

Способность нитрендипина влиять на частоту развития деменции у пациентов с АГ показана в исследовании Syst-Eur, в котором его применение привело к снижению риска развития деменции на 55%. Кроме того, терапия нитрендипином способствовала снижению частоты развития первичной конечной точки – фатальных и нефатальных инсультов на – 42%.

Несмотря на высокую эффективность нитрендипина в снижении АД, у многих пациентов – с высоким сердечно-сосудистым риском, тяжелым течением АГ, наличием сопутствующих заболеваний – предпочтительным является его назначение в составе комбинированной антигипертензивной терапии. Стартовая комбинированная терапия у таких пациентов имеет ряд преимуществ перед последовательной (замена монопрепаратов) и пошаговой стратегией (увеличение дозы монопрепарата и последующая замена на комбинацию). Назначение антигипертензивной комбинации на старте лечения обеспечивает более быстрое достижение целевых значений АД за счет использования разных механизмов влияния на патогенез АГ и потенцирования эффектов препаратов. Еще одно преимущество – более низкая частота побочных эффектов терапии благодаря возможности использования низких доз ее компонентов, что было продемонстрировано, в частности, в исследовании STRATE. Это относится и к комбинации АК с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – одной из наиболее широко используемых сегодня в клинической практике. ИАПФ как представители класса блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) являются сегодня важным компонентом любой антигипертензивной комбинации. Блокада РАС, в частности, при использовании периндоприла, уменьшает отрицательное воздействие ангиотензина на мозговое кровообращение, обеспечивает нейропротекторный эффект и может снижать риск возникновения деменции, что не связано с непосредственным влиянием на АД. Возможно, сочетанное применение АК и ИАПФ будет обусловливать усиление нейропротекторного эффекта антигипертензивной терапии.

В исследовании Syst-Eur, в котором получены столь весомые результаты в уменьшении риска цереброваскулярных осложнений у пациентов с АГ, нитрендипин применяли в том числе и в комбинации с ИАПФ эналаприлом. На украинском рынке сегодня зарегистрирована фиксированная комбинация нитрендипина и ИАПФ эналаприла – препарат Энеас. Оба компонента комбинации используются в оптимальных дозировках – нитрендипин 20 мг и эналаприл 10 мг, которые в ходе исследования II фазы обеспечили наибольшее снижение диастолического АД – ДАД (на 14 мм рт. ст.) по сравнению с другими вариантами дозировок.

Синергизм действия нитрендипина и эналаприла, обладающих выраженными вазодилатирующим и вазопротекторным эффектами, играет ключевую роль в обеспечении эффективного контроля АД на протяжении суток при их сочетанном применении. Эффективный и мягкий контроль АД на протяжении 24 ч, нормализация его циркадного ритма и устранение наиболее опасных утренних повышений АД – важные преимущества такого подхода. Установлено, что при однократном приеме в течение суток соотношение корыто/пик – Т/Р (минимальная/максимальная эффективность препарата в течение 24 ч) для данной комбинации составляет не менее 80% (при требуемом значении Т/Р не менее 50%).

Препарат Энеас в постмаркетинговых исследованиях IV фазы, проводившихся в Германии, Испании и Австрии, продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость при использовании в системе оказания первичной медицинской помощи. В результате 3 мес лечения препаратом Энеас среднее снижение систолического АД (САД) и ДАД в разных клинических центрах составляло 26-29 мм рт. ст./13-15 мм рт. ст. соответственно. Энеас – это единственная уникальная фиксированная комбинация нитрендипина и эналаприла в оптимальных дозировках, которая может применяться у широкого круга пациентов с АГ и иметь дополнительное преимущество при высоком риске развития когнитивных нарушений. Метаболическая нейтральность обоих компонентов комбинации позволяет назначать ее пациентам с углеводными и липидными нарушениями.

В ходе доклада профессор Е.Г. Несукай привела клинический пример, который демонстрирует эффективность препарата Энеас в лечении АГ и предупреждении прогрессирования когнитивных нарушений. Препарат был назначен пациенту с гипертонической болезнью (II стадия, 2 степень) и высоким сердечно-сосудистым риском (гиперхолестеринемия, гипертрофия левого желудочка). Помимо жалоб больного на повышение САД до 180 мм рт. ст., головокружение, головные боли и снижение работоспособности, отмечались ослабление памяти, снижение умственной работоспособности, дневная сонливость, сложности с решением бытовых вопросов, раздражительность, резкие перепады настроения. По данным суточного мониторирования АД, несмотря на принимаемую антигипертензивную терапию (лизиноприл + гидрохлортиазид), для САД была характерна повышенная вариабельность. Результаты нейропсихологического тестирования позволили виявить легкое (доклиническое) снижение когнитивных функций (22 балла по Монреальской шкале).

Лечение препаратом Энеас на протяжении 6 мес позволило нормализовать уровень АД (в том числе уменьшить пульсовое давление) и улучшить суточный профиль АД, устранив его резкие колебания. Не менее важным результатом терапии стало улучшение памяти, внимания и концентрации, увеличение интереса к окружающему миру, уменьшение дневной сонливости и раздражительности. Улучшение когнитивных функций было подтверждено и результатами нейропсихологического теста (26 баллов по Монреальской шкале).

Таким образом, комбинация нитрендипина и эналаприла (Энеас) оказывает положительное влияние на когнитивные функции пациентов с АГ и снижает риск развития когнитивных нарушений. Препарат Энеас можно назначить:

– пациентам с длительной АГ, не контролируемой с помощью монотерапии в высоких дозах или любой другой комбинации препаратов;

– пациентам с АД >160/100 мм рт. ст. или с высоким/очень высоким риском сердечно-сосудистых нарушений, нуждающимся в достаточно быстром снижении АД (стартовая терапия);

– пациентам пожилого возраста с изолированной систолической АГ;

– пациентам с АГ с повышенным уровнем холестерина или метаболическим синдромом, которым показана фиксированная комбинация с нейтральным метаболическим профилем;

– пациентам с АГ и сахарным диабетом или болезнью почек, которым необходим жесткий контроль АД.

Больным АГ с высоким риском когнитивных нарушений или с проявлениями легкой когнитивной недостаточности следует разъяснять последствия отказа от приема препарата и нацеливать на длительное лечение.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

ENEA-PUB-092015-6

Новости Европейского конгресса по СН

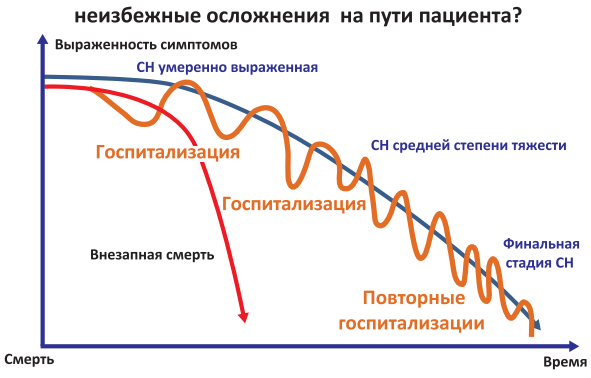


23-25 мая в Севилье (Испания) состоялся Европейский конгресс по сердечной недостаточности, проводившийся Ассоциацией сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов. В рамках одного из научных симпозиумов эксперты Британии, Германии, Польши обсуждали возможности улучшения качества терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) и предупреждения повторных госпитализаций пациентов с ХСН.



Профессор Петр Пониковски, Польша (Piotr Ponikowski, MD, PhD, FESC, Medical University, Centre for Heart Disease, Clinical Military Hospital, Wroclaw, Poland) поднял проблему повторных госпитализаций пациентов с СН как фактора, указывающего на прогрессирование патологии (рис. 1). Профессор Пониковски сравнил госпитализацию при ХСН с «точкой отсчета», поскольку каждая последующая декомпенсация, приводящая к госпитализации, может быть тяжелее и продолжительнее предыдущей и требует больше усилий в терапии, при этом приближая финальную стадию СН.

Рис. 1. Госпитализации по поводу усугубления ХСН: неизбежные осложнения на пути пациента?



Адаптировано P. Ponikowski, oral presentation, May 2015, HF congress, Sevilla

Он подчеркнул, что очень важным является отрезок времени сразу после выписки, поскольку в этот период пациент наиболее «уязвим», и вероятность как повторной декомпенсации, так и риска смерти очень высока. В этом аспекте для предупреждения ранней декомпенсации необходимо учитывать адекватность диуретической стратегии, наличие аритмий, состояние гемодинамики, вероятность развития инфекций, комплайентность пациента.

Для предупреждения более поздних декомпенсаций, кроме вышеперечисленных, наиболее важными факторами являются адекватно назначенная терапия в соответствии с рекомендациями, лечение сопутствующих патологий.

На современном этапе понимания ХСН базовыми препаратами для терапии должны быть нейрогуморальные антагонисты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы – ББ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов) и ивабрадин* (для пациентов с синусовым ритмом). Оптимизация терапии должна быть начата уже перед выпиской и продолжена на амбулаторном этапе.

*Прим. ред.: в Украине ивабрадин зарегистрирован под торговым названием Кораксан®, р/с № UA/3905/01/01, № UA/3905/01/02 (приказ МЗ Украины № 432 от 15.07.2015).



Выступление **Кристофа Маака, Германия (Christoph Maack, MD, Klinik fur Innere Medizin III, Universitatsklinikum des Saarlandes, Homburg, Germany)** дало ключ к пониманию роли ивабрадина (в Украине – Кораксан®) в улучшении функции сердца.

В своем выступлении Кристоф Маак озвучил практические аспекты терапии ивабрадином и дал следующие комментарии:

«...Благодаря уникальному механизму действия ивабрадин улучшает функцию сердца, причем существуют доказательства как «острых» его эффектов, которые развиваются очень быстро и становятся очевидными в ближайшие несколько часов, так и «долгосрочных», проявляющихся клинически в течение более длительного периода...» (рис. 2).

Рис. 2.

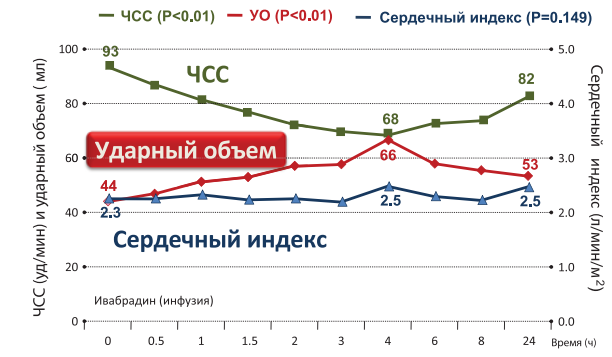


Что означает понятие «острые» эффекты ивабрадина, и как быстро они развиваются?

«....Основной отличительной особенностью гемодинамического эффекта ивабрадина, особенно важной при СН, является то, что он увеличивает ударный объем и сохраняет сердечный выброс.

Ивабрадин начинает работать с первых часов, и снижение частоты сердечных сокращений сопровождается поддержанием сердечного выброса на одном уровне...» (рис. 3).

Рис. 3. Краткосрочные эффекты Ивабрадина на функцию ЛЖ у пациентов с СН



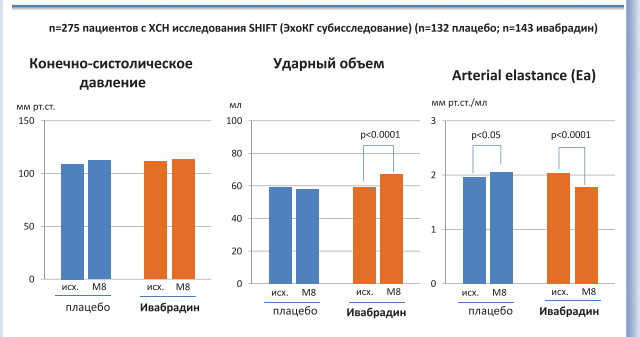
De Ferrari GM, et al. Eur J Heart Fail. 2008;10:550-555.

«Что означает понятие «долгосрочные» эффекты ивабрадина»?

«...Субисследование SHIfT по данным эхокардиографии – ЭхоКГ (J.-C. Tardif et al. Eur Heart J (2011) 32, 2507-2515) продемонстрировало достоверное улучшение функции сердца на фоне лечения ивабрадином: увеличение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у пациентов с ХСН при наблюдении в течение 8 мес.

В своей публикации 2013 года Жан-Кристиан Рейл и соавт., проанализировав базу данных субисследования SHIfT по результатам ЭхоКГ, объясняют такой эффект тем, что на фоне терапии ивабрадином не изменялось конечное диастолическое давление, а при сохранении сократимости достоверное увеличение ударного объема сопровождалось выраженным уменьшением постнагрузки (показатель Ea – effective arterial elastance – отражает резистивную и пульсовую постнагрузку на сердце, определяемую по отношению давление/объем). Другими словами, ивабрадин обеспечивает «разгрузку» сердца у пациентов с систолической ХСН....» (рис. 4).

Рис. 4. Ивабрадин увеличивает ударный объём и уменьшает постнагрузку

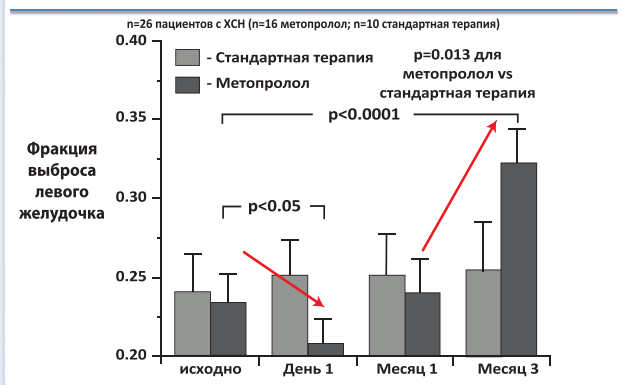


Reil et al., J Am Coll Cardiol. 2013;62:1977-85

Гемодинамические эффекты бета-блокады при СН

«...Одна из «классических» работ американских авторов наглядно демонстрирует особенности влияния ББ на функцию ЛЖ, что связано с их негативным инотропным эффектом. Hall и соавт. показали, что в первый день приема ББ имеет место достоверное снижение ФВ ЛЖ по сравнению с исходными данными, тогда как результаты лечения через 1 и 3 мес демонстрируют увеличение этого показателя. В клинической практике ББ титруются, и для достижения клинического эффекта по влиянию на функцию ЛЖ требуется время...» (рис. 5).

Рис. 5. Кратко- и долгосрочные гемодинамические эффекты бета-блокады у пациентов с ХСН

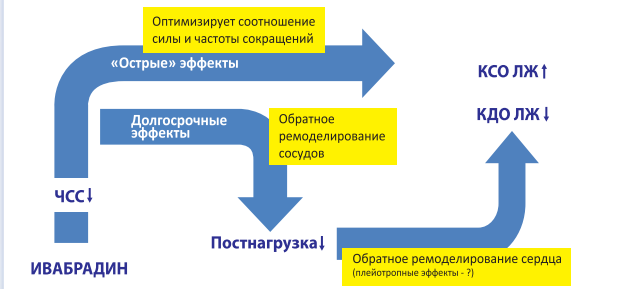


Hall et al., J Am Coll Cardiol. 1995;25:1154-61

«...В этом аспекте становится очевидной комплементарность ивабрадина и ББ, комбинация которых целесообразна с самого начала лечения при ХСН. А раннее назначение ивабрадина в этом случает дает возможность быстрее и эффективнее оптимизировать гемодинамику и улучшить систолическую функцию сердца, начиная с первых часов-дней-месяцев, и не «потерять» драгоценное время, когда пациент наиболее уязвим.

...Ивабрадин обладает рядом дополнительных (плейотропных) эффектов, которые в конечном итоге, возможно, также оказывают благоприятное влияние на улучшение функции сердца...» (рис. 6).

Рис. 6. Как ивабрадин улучшает функцию сердца у пациентов с ХСН (кратко- и долгосрочно)



Адаптировано C. Maack, oral presentation, May 2015, HF congress, Sevilla

В заключение эксперты сделали вывод, что оптимизация лечения пациентов с СН, включая наиболее полное устранение застойных явлений и назначение препаратов, способных модифицировать течение болезни, наряду с преемственностью действий между стационарным и амбулаторным звеном может существенно улучшить исходы.

Терапевтический потенциал ивабрадина (Кораксана) должен использоваться в полной мере с самого начала лечения для улучшения насосной функции сердца, уменьшения частоты повторных госпитализаций и дальнейшего улучшения прогноза пациентов с ХСН.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

Кораксан®

Івабрадин

10-15 мг в сутки в 2 приема

Снижает риск сердечно–сосудистой смерти и госпитализаций по СН[1,2]





КОРАКСАН® (Р/П № UA/3905/01/01, № UA/3905/01/02 (ЗАТВЕРДЖЕНО НАКАЗОМ МОЗ УКРАЇНИ № 432 ВІД 15.07.2015)).

Фармакотерапевтична група: Кардіологічні засоби. Інші кардіологічні засоби.
Код АТС: C01EB17.

Склад і лікарська форма*. Кораксан 5 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містять 5 мг івабрадина. **Кораксан 7,5 мг:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містять 7, 5 мг івабрадина. Як допоміжну речовину містять лактозу.

Показання. Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії. Кораксан® 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 β адреноблокаторів (ББ);
- у комбінації з ББ у пацієнтів, стан яких є недостатньо контрольованим при застосуванні оптимальної дози ББ.

Лікування ХСН. Зниження ризику розвитку серцево-судинних (СС) подій (СС смерті або госпіталізації з приводу погіршення ХСН) у дорослих пацієнтів із симптомною ХСН, синусовим ритмом та ЧСС≥70 уд/хв.

Дози та спосіб застосування*. Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії. У пацієнтів віком до 75 років початкова доза івабрадину не повинна перевищувати 5 мг двічі на добу (2,5 мг двічі на добу для пацієнтів ≥ 75 років). Після 3-4 тижнів лікування, якщо пацієнт і досі відчуває симптоми стенокардії, початкова доза добре переноситься та ЧСС у стані спокою залишається на рівні > 60 уд./хв., дозу івабрадину можна збільшити до наступної більшої. Підтримуюча доза не повинна перевищувати 7,5 мг двічі на добу. Якщо впродовж 3 місяців після початку лікування симптоми стенокардії не зменшуються, прийом івабрадину слід припинити. **Лікування хронічної серцевої недостатності.** Рекомендована початкова доза івабрадину становить 5 мг двічі на добу. Після 2-тижневого курсу лікування дозу можна підвищити до 7,5 мг двічі на добу у разі, якщо під час лікування івабрадином ЧСС залишається на рівні > 60 уд./хв у стані спокою; або дозу необхідно знизити до 2,5 мг двічі на добу (½ таблетки препарату Кораксан® 5 мг двічі на добу), якщо ЧСС залишається на рівні < 50 уд./хв у стані спокою або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені брадикардією.
Для **обох показань**, якщо під час лікування ЧСС знижується < 50 уд./хв у спокої або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені брадикардією, необхідно поступово знизити дозу івабрадину до наступної меншої або застосування препарату необхідно припинити, якщо під час лікування симптоми тривають, незважаючи на зменшення дози. **Протипоказання*.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого компонента препарату. ЧСС у спокої < 70 уд/хв до початку лікування. Кардіогенний шок. Гострий інфаркт міокарда. Тяжка артеріальна гіпотензія (артеріальний тиск < 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. AV-блокада III ступеня. Комбінація з інгібіторами Р450 3А4 сильної дії: протигрибкові препарати похідні азолу (кетоконазол та ітраконазол), макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), противірусні препарати (нелфінавір, ритонавір) та нефазодон. Комбінація з верапамілом або дилтіаземом. Періоди вагітності, лактації та жінки дітородного віку, які не застосовують належні заходи контрацепції. **Особливі застереження*.** Івабрадин показаний тільки для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії через відсутність впливу від застосування на зниження ризику розвитку серцево-судинних подій. **Вимірювання ЧСС.** Враховуючи можливість суттєвого коливання ЧСС, при визначенні ЧСС у стані спокою перед початком лікування та у разі необхідності проведення титрації дози у пацієнтів, які приймають івабрадин, слід проводити серійні вимірювання ЧСС, ЕКГ або цілодобовий амбулаторний моніторинг. **Аритмії.** Івабрадин не рекомендовано застосовувати пацієнтам з фібриляцією передсердь та іншими видами аритмій, які впливають на функцію синусового вузла. Під час лікування івабрадином рекомендується регулярний клінічний моніторинг за станом пацієнтів з метою своєчасної діагностики розвитку миготливої аритмії. У пацієнтів, які приймають івабрадин, підвищується ризик розвитку фібриляції передсердь. Якщо під час лікування виникає фібриляція передсердь, слід ретельно зважити доцільність продовження терапії івабрадином з урахуванням співвідношення «користь/ризик». Пацієнти із ХСН, порушеннями внутрішньошлуночкової провідності повинні знаходитися під ретельним наглядом; пацієнтам з AV-блокадою II ступеня івабрадин не рекомендований; **низька ЧСС:** не слід призначати івабрадин пацієнтам, у яких ЧСС у стані спокою до початку лікування становить < 70 уд./хв; якщо під час терапії ЧСС у спокої знижується <50 уд./хв або пацієнт відчуває симптоми, які є проявами брадикардії, дозу необхідно поступово зменшити, або прийом препарату необхідно припинити, якщо ЧСС лишається < 50 уд./хв або симптоми брадикардії тривають; **комбінація з** блокаторами кальцієвих каналів, які зменшують ЧСС **(верапаміл, дилтіазем)** протипоказано; хворим на ХСН IV функціонального класу за NYHA: застосовувати з обережністю; **інсульт:** не рекомендовано призначати хворим відразу ж після перенесеного інсульту; **візуальна функція:** з обережністю слід призначати івабрадин пацієнтам з пігментним ретинітом. **Запобіжні заходи при застосуванні:** артеріальна гіпотензія: застосовувати з обережністю; фібриляція передсердь – кардіоаритмії: проводити DC-кардіоверсію (яка не є невідкладною) рекомендується не раніше ніж через 24 години після останнього прийому івабрадину; пацієнти з пролонгований інтервал QT вродженого генезу або приймають препарати, що подовжують інтервал QT: слід уникати застосування івабрадину; пацієнти з артеріальною гіпертензією, які потребують змін у лікуванні: АТ слід контролювати; до складу препарату входить лактоза. **Взаємодії*.** Протипоказане одночасне застосування івабрадину та сильних інгібіторів CYP3A4; верапамил и дилтиазем. Не рекомендовано до застосування у комбінації з препаратами, що подовжують інтервал QT; інгібіторами CYP3A4 помірної дії, грейпфрутовим соком. Одночасне застосування, що потребує обережності: салуретики (тіазидні та петльові), інші інгібітори CYP3A4 помірної дії , стимулятори CYP3A4. Фертильність. Вагітність та лактація: протипоказано. Необхідно брати до уваги при керуванні автомобілем та при роботі з механізмами* можливе виникнення тимчасового порушення зору. **Побічні реакції*. Найчастіші:** Зорові феномени (фосфени). **Часті:** головний біль, розмите бачення, нудота, брадикардія, AV-блокада I ступеня (на ЕКГ – подовження інтервалу PQ), шлуночкова екстрасистолія, неконтрольована артеріальна гіпертензія, ФП. **Нечасті:** Еозинофілія, гіперурікемія, синкопе, диплопія, порушення зору, вертиго, підсилене серцебиття, надшлуночкова екстрасистолія, гіпотензія, диспное, нудота, запор, діарея, біль в абдомінальній ділянці, ангіоневротичний набряк, висипання, м'язові спазми, астенія, втома, підвищення креатиніну плазми, подовження інтервалу QT на ЕКГ. **Рідкі:** еритема, свербіж, кропив'янка, нездужання. **Дуже рідкі:** AV-блокада II ступеня, AV-блокада III ступеня, синдром слабкості синусового вузла. **Передозування*. Властивості*.** Передозування може призвести до тяжкої та тривалої брадикардії. Івабрадин впливає виключно на частоту серцевих скорочень (ЧСС). Івабрадин діє шляхом селективного та специфічного інгібування f-каналів синусового вузла серця, контролює спонтанну діастолічну деполяризацію синусового вузла та таким чином зменшує ЧСС. Івабрадин дозозалежно зменшує ЧСС. **Упаковка.** По 14 таблеток у блістері; по 2 або по 4 блістери в коробці з картону пакувального. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Представництво Лє Лабораторуар Серв'є в Україні: Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24, тел.: (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40. www.servier.com
***За детальною інформацією звертайтесь до повної інструкції для медичного застосування препарату.**

1. Swedberg K., Komajda M., Bohm M., et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010; 376: 875-885.
2. Bohm M., Borer J., Ford I., et al. Heart rate at baseline inl uences the ef ect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIT study. Clin Res Cardiol. 2013; 102(1): 11-22.

Информация для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику.

SERVIER



Европейский конгресс кардиологов – 2015:

С 29 августа по 2 сентября в г. Лондоне (Великобритания) проходил Европейский конгресс кардиологов, который по праву считается одним из наиболее масштабных и значимых событий в мировой медицине. Ежегодно мероприятие собирает практикующих врачей, ученых, работников здравоохранения из стран Европы и всего мира. Украинские специалисты также приняли участие в этом крупнейшем форуме: поделились собственными наработками и ознакомились с последними достижениями в области кардиологии.

В этом году конгресс вновь побил собственный рекорд посещаемости – в его работе приняли участие свыше 32 тыс. делегатов из более чем 50 стран мира. В научных материалах конгресса опубликовано свыше 4530 тезисов. На церемонии открытия в обращении к участникам съезда президент Европейского общества кардиологов, профессор Фаусто Пинто отметил: «Смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы снизилась, но мы не должны расслабляться. Сердечная недостаточность, например, находится на подъеме, и вместе с другими областями кардиологии требует дополнительных исследований. Мы будем продолжать выступать за инновации в кардиологии».

Многие годы основные задачи форума остаются неизменными: это обмен опытом в вопросах профилактики, диагностики и инновационных методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, обсуждение проблем и перспектив развития кардиологической службы в различных странах и регионах, демонстрация современных достижений медицины. В этом году программа конгресса включала пленарные заседания, симпозиумы, дискуссии, форумы, постерные сессии, выступления на выставочных площадках, интерактивные заседания, круглые столы, горячие линии и др. С помощью современных средств коммуникации в дни конгресса ежедневно осуществлялась бесплатная электронная рассылка с основными новостями и пресс-релизами для всех зарегистрированных на официальном сайте специалистов, онлайн-канал в режиме реального времени транслировал научные мероприятия конгресса. Также реализуется проект ESC-365, позволяющий в течение 12 мес получить свободный неограниченный доступ к видеоматериалам, слайдам, тезисам и прочим материалам конгресса на официальном сайте Европейского общества кардиологов.

Традиционно повышенный интерес вызвали сессии Hot Line с представлением и онлайн-обсуждением результатов крупных научных и клинических исследований. На протяжении 3 дней по 6 направлениям (острый инфаркт миокарда (ИМ), аритмии / водители ритма, сахарный диабет (СД) / фармакология, артериальная гипертензия (АГ), сердечная недостаточность (СН), заболевания сосудов) были представлены результаты множества клинических исследований, изложены обновленные клинические рекомендации, освещены передовые методики диагностики и лечения в формате живой дискуссии. Большое внимание было уделено такой теме, как загрязнение окружающей среды и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ).

В целом крайне сложно выделить главные темы прошедшего мероприятия. Обилие поднятых вопросов, открытий и исследований поражает. Попробуем остановиться на наиболее обсуждаемых, актуальных, а также вызвавших резонанс событиях Европейского конгресса кардиологов – 2015.

Терапия АГ: результаты последних исследований

В этом году повышенное внимание было уделено вопросу АГ. Не секрет, что это один из главных факторов развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, в связи с чем современные доктора рассматривают антигипертензивную терапию не просто как лечение отдельной нозологии, а как эффективную профилактику других заболеваний сердечно-сосудистой системы. В частности, в исследовании RECVASA (M. Lukiyanov et al., РФ) убедительно показана роль эффективной антигипертензивной терапии в профилактике возникновения осложнений АГ. В данном испытании приняли участие 3648 пациентов с АГ (средний возраст 66,1±12,9 года; 72% женщин). В итоге только 20,3% больных имели изолированную АГ без коморбидности с ССЗ, у остальных же (79,7%) были обнаружены ишемическая болезнь сердца (ИБС; 5,5% случаев), хроническая СН (ХСН; 10,3%), ИБС + ХСН (49,6%), другие заболевания (14,3 %). При этом у 63,8% пациентов имели место 3-4 кардиологических диагноза одновременно. Инсульт и ИМ в анамнезе имели соответственно 9,5 и 11,4% больных. В качестве препаратов контроля артериального давления (АД) пациенты получали ингибиторы АПФ (50,1%), β-блокаторы (41,8%), тиазидные диуретики (34,1%), сартаны (26,6%), блокаторы кальциевых каналов (БКК; 22,0%), другие лекарственные средства (5,0%). По результатам лечения в течение 12 мес только 19,9% пациентов имели целевой уровень АД. Тем не менее, согласно данным исследования, применение антигипертензивных препаратов (АГП) значительно улучшало прогноз течения АГ благодаря влиянию как на уровень АД, так и на течение сопутствующих ССЗ, что выражалось в первую очередь в достоверном снижении вероятности развития инсульта и ИМ, а также в уменьшении общей смертности.

Выбирая препараты для коррекции уровня АД, специалисты настоятельно рекомендуют метод индивидуального подбора. К примеру, все чаще наиболее эффективной группой препаратов при АГ называют сартаны, пользующиеся ограниченной популярностью у украинских специалистов. В частности, исследование ATTEMPT-CVD (H. Ogava, Япония) было посвящено изучению эффектов телмисартана на течение АГ и профилактику ССЗ. Целью исследования было сравнить влияние блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) телмисартана и других групп АГП (не БРА) на изменение биомаркеров ССЗ у пациентов с АГ. В исследовании приняли участие 1228 пациентов в возрасте от 40 до 80 лет из 168 лечебных учреждений Японии, имеющих АГ и как минимум один фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Все участники получали базисную терапию с включением телмисартана (1-я группа) и других групп АГП (2-я группа). Пациенты наблюдались в течение 3 лет. На 6, 12, 24-м и 36-м месяце лечения исследователи определяли у них такие маркеры ССЗ, как креатинин, мозговой натрийуретический пептид (BNP), высокочувствительный С-реактивный белок, мочевой 8-гидроксидезокси-гуанозин (8-OHdG), сывороточный адипонектин и др. Результаты показали, что в группе пациентов, принимавших телмисартан, значения маркеров ССЗ, в т. ч. креатинина и BNP, были достоверно ниже, чем у участников 2-й группы. Кроме того, у последних частота развития осложнений АГ была хоть и незначительно, но все же выше. Таким образом, H. Ogava рекомендует рассматривать сартаны, в частности телмисартан, как полноправную альтернативу ингибиторам АПФ, БКК и β-блокаторам в качестве базисной терапии АГ.

Украинские ученые также высказались на тему терапии АГ. М.И. Колесник и соавт. (Запорожье – Днепропетровск) в своем исследовании показали влияние фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин на деформации левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с АГ. В исследовании приняли участие 78 мужчин в возрасте 52±8 лет с АГ. В результате лечения периндоприлом/амлодипином был получен хороший эффект, отмечена хорошая переносимость. Целевой уровень АД был достигнут у 70% пациентов. Индекс массы ЛЖ уменьшился со 137 (104-163) до 123 (105-149) г/м². Фракция выброса ЛЖ увеличилась с 68,7±7,3 до 70,9±7,1%. После 6 мес лечения значительно улучшились показатели деформации ЛЖ, не было отмечено продольных и радиальных деформационных изменений миокарда ЛЖ на протяжении всего периода исследования. Эта же фиксированная комбинация препаратов легла в основу работы, представленной на конгрессе Г. Радченко и соавт. (г. Киев). В исследование были включены 30 пациентов (возраст >30 лет) с АГ, была отмечена не только высокая антигипертензивная активность комбинации, но и хороший эффект в отношении профилактики поражений органов-мишеней, традиционно страдающих при АГ.

В ходе конгресса также встречались интересные открытия. К примеру, в исследовании W.H. Yin, W.K. Tseng и соавт. (Китай) была показана эффективность комбинации низкой дозы декстрометорфана и амлодипина в лечении АГ. Амлодипин является одним из наиболее широко используемых АГП. Декстрометорфан – противокашлевой препарат с потенциальным нейропротекторным эффектом, реализуемым за счет ингибирования НАДФ-оксидазы. Целью данного многоцентрового исследования было оценить клиническую целесообразность применения декстрометорфана в различных дозах в комбинации со стандартным лечением амлодипином у пациентов с легкой и умеренной АГ. Среди 78 пациентов 31 (40%) достиг целевого уровня АД, применяя стандартное лечение (амлодипин 5 мг/сут). Остальные участники, не ответившие на традиционную терапию должным образом, получали дополнительно декстрометорфан в различных








обзор главных событий

дозировках. Добавление низких доз препарата (2,5 и 7,5 мг/сут) позволило нормализовать АД у 47% больных, не ответивших на стандартную терапию. Таким образом, комбинация амлодипина с низкими дозами декстрометорфана способна улучшить контроль АД у пациентов, неудовлетворительно реагирующих на стандартную антигипертензивную терапию.

Значительный практический интерес имеет новое исследование PATHWAY2 (B. Wiliams, Великобритания), в котором изучалась способность спиронолактона корригировать уровень АД у пациентов, не реагирующих на стандартную терапию АГП. По данным B. Wiliams, резистентная форма АГ имеет место у каждого 10-й пациента с данной патологией, что в глобальном масштабе составляет около 100 млн человек. Эти люди находятся в зоне особо высокого риска сердечно-сосудистых событий в связи с долгосрочным воздействием высокого АД на органы-мишени, а также потому, что многие из них имеют коморбидность, например СД и хроническую почечную недостаточность. Во время пресс-конференции B. Wiliams отметил, что рекомендательные документы США, стран Европы и др. в последние годы в лечении АГ рекомендуют использовать ингибитор АПФ/БРА, БКК и диуретик (комбинация A+C+D). При этом в случае отсутствия ответа на указанную терапию следующий шаг врача неизвестен. Данные масштабных нерандомизированных исследований позволяют считать спиронолактон полезным в подобных случаях, особенно учитывая тот факт, что устойчивая гипертензия характеризуется неадекватно низким уровнем ренина в плазме крови.

В PATHWAY2 были рандомизированы 335 пациентов с лекарственно-устойчивой АГ, сохраняющейся, несмотря на терапию с одновременным использованием максимально переносимых доз 3 АГП. Все пациенты принимали комбинацию A+C+D и были случайным образом разделены на 4 группы в зависимости от дополнительного средства коррекции АД: спиронолактон от 25 до 50 мг/сут; доксазозин от 4 до 8 мг/сут; бисопролол от 5 до 10 мг/сут и плацебо. Исследования уровня АД проводили на протяжении 12 нед. Исходное усредненное АД у амбулаторных пациентов составляло 147,6/84,2 мм рт. ст., у стационарных больных – 157,0/90,0 мм рт. ст. По сравнению с плацебо добавление спиронолактона к комбинации A+C+D позволило дополнительно снизить АД на 8,7 мм рт. ст., а по сравнению со средним снижением, вызванным применением доксазозина и бисопролола, – на 4,26 мм рт. ст. Таким образом, добавление спиронолактона к стандартной лечебной комбинации (ингибитор АПФ/БРА, БКК и тиазидный диуретик) привело к достоверному дополнительному снижению АД, причем более значительному, чем обусловленное приемом β-блокатора и доксазозина. «Спиронолактон позволил снизить систолическое АД до 134,9 мм рт. ст., что ниже целевого уровня – 135 мм рт. ст. Другими словами, мы начали контролировать АГ, ранее определенную как неконтролируемую», – подчеркнул B. Wiliams.

Обновление стандартов кардиологической помощи

Европейский конгресс кардиологов – 2015 также ознаменовался презентацией большого количества новых рекомендательных документов и обновленных редакций существующих руководств, призванных оптимизировать уровень кардиологической помощи. Основным мотивом усовершенствований на сегодня является обоснование каждого шага, изложенного в документе, с позиции доказательной медицины. В центре дискуссии на устной сессии оказалась целесообразность применения таких традиционых препаратов, как сердечные гликозиды.

В частности, K. Madelaire (Дания) представил доклад о безопасности применения дигоксина при сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий (ФП). Докладчик отметил, что в назначениях дикогсина зачастую больше привычки, нежели реальной эффективности, сравнив массовое назначение средства со своеобразной религией кардиологов всего мира. «Я полагаю, что в настоящее время первичны результаты клинической практики, и если мы не можем в клиническом исследовании доказать существенную эффективность и безопасность препарата, то это лекарство – терапия прошлого», – сказал K. Madelaire.

В сообщении говорилось, что некоторые обзорные исследования по дигоксину позволяли говорить о способности препарата снижать уровень смертности от ССЗ, в то время как другие испытания показали, что этот эффект нейтрален. Согласно рекомендациям ESC-2012, дигоксин является препаратом 2-й линии для пациентов с СН со сниженной фракцией выброса (после β-блокатора) и в случае сохраненной фракции выброса (после БКК или β-блокатора). В основу исследования легла оценка безопасности и эффективности дигоксина у больных СН с ФП на основе данных датских национальных реестров. В испытание были включены 70 263 пациента, выписанные из больницы с диагнозом СН и ФП в период с 1996 по 2012 год. При этом были исключены данные 48 598 больных, которые не принимали антагонист витамина К (например, варфарин), получали антиаритмическую терапию (например, амиодарон) или умерли в течение 30 дней после выписки. В общей сложности анализировались результаты 21 665 пациентов: около половины из них (n=10 989) получали дигоксин, остальная часть (n=10 676) – другие группы препаратов (ингибитор АПФ или БРА – 69%), β-блокатор – 64%, спиронолактон – 27%). В 5-летнем наблюдении смертность от всех причин в группе дигоксина была незначительно ниже, чем в контрольной группе: 5,4 летального исхода на 100 пациенто-лет (3342 смерти) против 5,8 случая смерти на 100 пациенто-лет (3588 смертей). Тем не менее скорость повторной госпитализации в обеих группах была идентичной: 7,8 на 100 пациенто-лет (4795 и 4769 повторных госпитализаций соответственно). Таким образом, в долгосрочной перспективе применение дигоксина при СН и ФП способно незначительно снизить смертность (причем эффект был отмечен преимущественно у больных с тяжелой СН), однако данный подход не имеет преимуществ перед использованием других препаратов при оценке риска повторной госпитализации независимо от тяжести заболевания.

Новые диагностические подходы

В ходе конгресса был отмечен большой интерес исследователей к методам диагностики в кардиологии. Значительное внимание привлек доклад D. Westermann (Германия), которые представил результаты исследования BACC, посвященного возможностям новых экспресс-тестов тропонина I в диагностике острого ИМ. Тропонин – это белок, являющийся одним из компонентов сократительного контрактильного аппарата сердечной мышцы, позволяющий волокнам актина и миозина скользить относительно друг друга. При ишемическом повреждении клеток миокарда тропониновый комплекс распадается, а молекулы тропонина попадают в кровь, где их концентрацию можно измерить современными лабораторными методами. На мировом медицинском рынке тропониновые тесты присутствуют уже около 10 лет. За это время они прошли значительную доработку и стали неотъемлемой частью диагностики ИМ. Автор исследования отметил, что благодаря новым тестам высокой точности больше нет необходимости ждать 3 ч для установления диагноза ИМ – теперь для этого достаточно 60 мин. Оппоненты докладчика, американские кардиологи D. Alpert и G. Stone, отметили высокую ценность тропониновых тестов в формировании группы пациентов низкого риска ИМ при наличии соответствующих симптомов, а их австрийский коллега K. Huber назвал BACC «одним из самых важных исследований этой встречи». Он отметил, что отделения неотложной кардиологической помощи переполнены, и возможность быстро уточнить диагноз ИМ как минимум в половине случаев, а также достоверно снять его в течение часа – очень заманчивая перспектива. Основное преимущество новых высокочувствительных тесов – сокращение времени для сортировки пациентов и принятия решения. Если первичный показатель уровня тропонина и показатель через 1 ч являются отрицательными, пациент может быть выписан. Это большой шаг вперед по сравнению с традиционными тропониновыми тестами, которые предусматривали повторный анализ через 3 ч.

Также новые тесты отличаются модифицированной шкалой оценивания. Положительным считается результат подъема уровня тропонина в течение 1 ч на ≥12 нг/л, в то время как традиционное пороговое значение было значительно более высоким (27 нг/л). Исследование BACC включало 1045 больных (средний возраст 65 лет) с острой загрудинной болью и подозрением на ИМ. Пациенты были оценены с использованием как стандартного 3-часового анализа, так и высокочувствительного теста. У 184 пациентов был диагностирован острый ИМ с последующей госпитализацией, в то время как остальные больные были отпущены домой. Все пациенты находились под наблюдением в течение последующих 6 мес. Результаты отразили достаточность 1 ч и адекватность диагностического уровня в 12 нг/л. Эти данные далее были подтверждены в двух независимых работах, включивших 4009 пациентов с подозрением на ИМ. Результаты показали высокий уровень как отрицательной, так и положительной прогностической ценности метода: эффективность нового теста при исключении диагноза ИМ составила 99,7%, а при подтверждении – 81,5%, что не только не уступает соответствующему показателю для традиционных тестов, но и превосходит его (99,2 и 80,4% соответственно).

Профилактика ССЗ и оценка риска осложнений

Безусловно, участники конгресса рассматривали не только методы диагностики и лечения существующих ССЗ, но и способы профилактики и оценки риска вероятных осложнений. В данном разрезе интересным представляется исследование B. Jani (Великобритания), в котором отражено влияние депрессивных состояний, а также колебаний АД на развитие неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Исследование с участием более чем 35 тыс. пациентов – жителей Шотландии показало, что в сравнении со здоровыми лицами кардиоваскулярный риск на 83% выше у людей с сочетанием депресивного расстройства и высокого САД, при этом аналогичный показатель для группы пациентов с сочетанием «депрессия + низкий уровень САД» составил 36%. Ассоциации между риском кардиоваскулярных событий и повышением диастолического АД (ДАД) в сочетании с депрессией не выявлено. «Неожиданном открытием для нас стала ассоциация кардиоваскулярного риска и нижних цифр САД», – отметил B. Jani.

В исследование были включены 35 537 больных с различными ССЗ, СД, перенесенным инсультом и оценкой минимум 7 баллов по шкале тревоги и депрессии (HADS-D). После измерения уровней САД и ДАД все пациенты были разделены на следующие подгруппы: 1 – очень высокого АД (САД >160 мм рт. ст., ДАД >100 мм рт. ст.); 2 – высокого АД (САД 140-159 мм рт. ст., ДАД 90-99 мм рт. ст.); 3 – нормального АД (САД 130-139 мм рт. ст., ДАД 80-89 мм рт. ст.); 4 – контролируемого АД (САД 120-129 мм рт. ст., ДАД 80-84 мм рт. ст.); 5 – низкого АД (САД <120 мм рт. ст., ДАД <80 мм рт. ст.). Неблагоприятные кардиоваскулярные события фиксировались и определялись как смерть в результате ССЗ, инсульта, острого ИМ, острой СН. В течение 4 лет наблюдений 11% участников исследования перенесли по крайней мере одно из этих сосудистых событий, при этом большинство из таковых фиксировались в группах пациентов 1 и 5. Авторы работы отмечают, что главным недостатком их исследования стало отсутствие учета принимаемых препаратов как для лечения ССЗ, так и с целью коррекции депрессивного расстройства, а главным достоинством – отсутствие искусственного вмешательства исследователей в течение заболевания. B. Jani отметил, что, по результатам исследования, его главная рекомендация практическим врачам – обращать внимание на пациентов с крайними цифрами САД, стараться выявлять у них возможные признаки депрессии, чтобы после сосредоточиться как на снижении сердечно-сосудистых рисков, так и на устранении депрессивных расстройств. Такой подход, по мнению автора, полностью соответствует принципу «Лечим не болезнь, а больного».

Кофе и ССЗ: дискуссии продолжаются

Множество споров в последнее время вызывают кофе и его роль в развитии ССЗ. Естественно, не смог обойти эту модную тему и кардиоконгресс. L. Mos и соавт. (Италия) представили результаты масштабного исследования, в котором изучалось влияние употребления кофе на течение АГ у молодых пациентов.

Автор отметил, что долгосрочные сердечно-сосудистые и метаболические эффекты регулярного употребления кофе у пациентов с АГ все еще оказываются спорными. С целью внести некую ясность L. Mos и его коллеги проанализировали данные 1201 участника исследования, которые имели легкую форму АГ; 73% из них были мужского пола; исходно среднее АД включенных составляло 145/94 мм рт. ст. Более половины пациентов были квалифицированы как умеренно потребляющие кофе (n=767, 63,8%), остальные либо не употребляли кофе (n=316, 26,3%), либо, наоборот, пили его в большом количестве (n=119, 9,9%). В целом пациенты, употребляющие кофе, были несколько старше и имели более высокий ИМТ, чем другие участники исследования. Умеренно пьющие кофе, «кофеманы» и «кофейные трезвенники» имели средний возраст 33,5, 36,5, 30,5 лет и средний ИМТ 25,7, 26,1, 24,6 кг/м^2 соответственно.

По сравнению с участниками, исключившими кофе из своего рациона, употребляющие этот напиток в большом количестве имели значительно более высокий риск развития АГ, что требовало медикаментозного лечения; они также имели значительно более высокий риск развития предиабета. Кроме того, даже в группе умеренного потребления кофе была обнаружена подобная тенденция. Среди «кофеманов» повышенный риск предиабета имели лица с замедленным метаболизмом кофеина. L. Mos отметил, что по принципу уровня кофеинового метаболизма системой цитохрома P450 существует два основных типа людей: «медленные» и «быстрые». «Некоторые люди говорят, что после ужина не пьют кофе, потому что после этого не могут уснуть. Эти люди отличаются медленным метаболизмом кофеина», – отметил на пресс-конференции автор исследования.

По результатам работы были сделаны следующие выводы: у лиц, употребляющих ≥4 чашек эспрессо в день (240-280 мг кофеина, по данным авторов), риск всевозможных кардиоваскулярных событий в 4 раза выше. Увеличение потребления кофе также связано с большей вероятностью развития АГ, требующей медикаментозной коррекции, и предиабета. Такие эффекты кофеина авторы исследования связывают со способностью напитка долгосрочно влиять на сосудистый тонус и АД, а также нарушать метаболизм глюкозы. В конце доклада авторы настоятельно рекомендовали ограничить потребление кофе молодых людям с легкой формой АГ.

Европейский конгресс кардиологов – 2015 запомнится участникам не только размахом мероприятия и техническими новшествами, но и представленными исследованиями, охватывающими всевозможные направления кардиологии – от непосредственных методов лечения и диагностики, современных оперативных методик и презентаций новых рекомендаций до интересных в практическом плане дискуссий, оригинальных работ и нестандартных подходов к рутинным вопросам. Следующий форум кардиологов будет принимать столица Италии, г. Рим (27 июля – 31 августа 2016 г.).

Подготовила ***Александра Меркулова***

Антагонисты альдостерона у пациентов с кардиоваскулярной патологией: фокус на безопасность

В течение многих лет считалось, что альдостерон действует в основном как регулятор гомеостаза натрия, калия и воды. Однако в последние годы появляется все больше данных, которые меняют представление о роли данного гормона в организме здорового и больного человека. Известно, что длительное повышение концентрации альдостерона в крови само по себе, независимо от влияния на уровень артериального давления (АД), приводит к развитию осложнений сосудистых заболеваний, заболеваний сердца и почек, а также к метаболическим нарушениям. Результаты нескольких экспериментальных исследований, выполненных на культуре клеток и на животных, а также исследований у человека, позволили уточнить механизмы, за счет которых альдостерон и минералокортикоидные рецепторы участвуют в развитии воспаления, ремоделирования и фиброза в органах-мишенях.

К классу антагонистов альдостерона, или антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР), относятся три основных препарата: спиронолактон, эплеренон и канренон. Каждый из них имеет определенные фармакологические характеристики. Спиронолактон представляет собой неселективный конкурентный АМР, структурно схожий с прогестероном. Канренон – активный метаболит спиронолактона, характеризуется более длительным периодом полувыведения; в настоящее время препарат в Украине не доступен. Эплеренон – новый высокоселективный АМР, обладающий рядом преимуществ по сравнению со спиронолактоном.

На основании результатов многоцентровых клинических исследований спиронолактон и эплеренон были включены в национальные и международные рекомендации по ведению пациентов, перенесших инфаркт миокарда, а также больных с артериальной гипертензией (АГ) и сердечной недостаточностью (СН). В 2014 г. M.I. Danjuma и соавт. обобщили имеющиеся данные о сравнительной безопасности спиронолактона и эплеренона. Ниже представлены основные положения этой работы.

Эффекты альдостерона и его рецепторов

Альдостерон обладает плейотропными свойствами, которые реализуются через механизмы, зависимые и не зависимые от минералокортикоидных рецепторов (МР). Действие этого гормона направлено, в частности, на почки, сердце, головной мозг и сосуды. Альдостерон играет ключевую роль в регуляции баланса натрия и жидкости посредством объемзависимых эффектов на МР собирательных трубочек почки, а именно повышения реабсорбции натрия и воды и увеличения экскреции калия. В ранних исследованиях было установлено, что главной составляющей метаболизма альдостерона являются его МР-зависимые эпителиальные эффекты на почки, при этом нарушение этого метаболизма (например, при синдроме Кона) приводит к развитию первичной АГ. В последние годы значительно расширились представления о внепочечной роли альдостерона в развитии неэпителиальной патологии, включая ремоделирование желудочков и постинфарктный фиброз миокарда. МР-зависимые эффекты альдостерона и блокада его рецепторов в почках сохраняются на протяжении нескольких дней после стимуляции МР, что предположительно является следствием геномного эффекта этого гормона. Внепочечные эффекты, в частности ремоделирование левого желудочка, возникают в пределах нескольких минут после стимуляции МР и не требуют транскрипции генов, то есть представляют собой негеномные эффекты.

Фармакологические отличия спиронолактона и эплеренона

Спиронолактон и эплеренон являются синтетическими стероидами, оказывающими свои эффекты посредством конкурентного ингибирования МР. Спиронолактон был разработан в 1950-х гг. главным образом как калийсберегающий диуретик благодаря агонизму в отношении МР собирательных трубочек почек. Эплеренон является химическим (9α, 119α-эпокси) производным мексренона – метаболита спиронолактона. Ключевое различие между этими двумя препаратами состоит в том, что спиронолактон является структурным гомологом прогестерона, вследствие чего обладает широким спектром прогестагенных и антиандрогенных побочных эффектов. Оба препарата обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь, при этом пища повышает абсорбцию спиронолактона на 70%. Пиковый уровень концентрации в плазме эплеренона достигается примерно через 1,5 ч после приема, время полужизни с равновесным состоянием – через 4-6 ч. Время полужизни спиронолактона относительно удлинено и составляет 13,8-16,3 ч, что в значительной степени обусловлено активными метаболитами, которые продолжают оказывать эффект за пределами терапевтического окна. Благодаря более короткому времени полужизни в плазме эплеренон оказывает относительно меньший антигипертензивный эффект по сравнению со спиронолактоном на протяжении 24-часового периода. В печени спиронолактон подвергается интенсивному метаболизму I фазы до активных метаболитов, включая канренон, канреоноат, 7α-тиометилспиронолактон (IV) и 6-гидрокси-7α-тиометилспиронолактон (V), при этом эффект первого прохождения является клинически незначимым. Эплеренон метаболизируется главным образом убиквитарным ферментом CYP3A4 (и в некоторой степени CYP3A5) до неактивных метаболитов 6β-OH-эплеренона и 21-гидроксиэплеренона. Это важно, поскольку целевая популяция, которой может быть назначен эплеренон (например, пациенты с СН, АГ), характеризуется высокой частотой назначения сопутствующих препаратов с различными типами метаболизма, в том числе посредством высокополиморфмной системы цитохрома.

Спиронолактон и эплеренон являются конкурентными антагонистами МР. Однако спиронолактон лишен селективности в отношении МР и также связывается с рецепторами прогестерона и андрогенов, что обусловливает его прогестагенные и антиандрогенные эффекты. В то же время эплеренон благодаря включению эпокси-группы в его молекулу отличается высокой селективностью – специфичность относительно МР эплеренона примерно в 100 раз больше, а аффинность к рецепторам прогестерона и андрогенов – в 500 раз меньше по сравнению с соответствующими показателями спиронолактона. С этой особенностью эплеренона связана относительно низкая частота гендерных побочных эффектов, отмечавшаяся в наблюдательных и рандомизированных исследованиях.

Гиперкалиемия при лечении АМР

Гиперкалиемию можно отнести к побочным эффектам АМР, которые в наибольшей степени беспокоят врачей. Частота развития гиперкалиемии в ходе выполнения крупных клинических испытаний и в общей практике варьирует от 2 до 12%. Риск развития тяжелой гиперкалиемии (концентрация калия в крови 6,0 ммоль/л и более) можно уменьшить за счет периодической оценки уровня калия в крови и функции почек, а также, по возможности, избегая применения сопутствующей терапии, которая может способствовать развитию гиперкалиемии (например, дополнительное использование препаратов калия, других калийсберегающих диуретиков и нестероидных противовоспалительных препаратов). Кроме того, следует помнить о необходимости тщательного наблюдения за уровнем электролитов в крови при сочетанном приеме АМР с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА).

В исследовании EMPHASIS-HF частота гиперкалиемии (K^+ >5,5 ммоль/л) составила 11,8% в группе эплеренона и 7,2% в группе плацебо (p<0,001). Примечательно, что существенная разница в частоте гиперкалиемии у пациентов, получавших эплеренон или плацебо, не привела к повышению смертности. Post hoc анализ исследования EPHESUS также показал, что у больных с застойной СН увеличение частоты гиперкалиемии на 4,4% в группе эплеренона не сопровождалось повышением смертности или частоты госпитализаций. Аналогичные результаты были получены в исследовании RALES при лечении спиронолактоном. В то же время в наблюдательных исследованиях, напротив, сообщалось о повышении заболеваемости и смертности, ассоциированном с гиперкалиемией на фоне лечения для обоих препаратов. Например, после публикации результатов исследования RALES частота назначения спиронолактона увеличивалась параллельно с повышением смертности вследствие гиперкалиемии. Несоответствие результатов наблюдательных исследований и рандомизированных клинических исследований (РКИ) может объясняться рядом факторов, в том числе различиями в дозировках БРА и ИАПФ, применявшихся в этих исследованиях. Кроме того, в наблюдательных исследованиях использовались более высокие дозы АМР по сравнению с дозами, которые назначались в РКИ.

Исключение больных, относящихся к группе высокого риска, в частности пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и повышенным риском гиперкалиемии, из участия в ранних клинических исследованиях означает, что опыт применения АМР в этой популяции ограничен. Этим объясняется тот факт, что клиницисты часто опасаются назначать АМР, в частности эплеренон. Чтобы решить этот вопрос, был проведен дополнительный анализ данных исследования EMPHASIS-HF, который показал, что эплеренон является эффективным и безопасным у участников с застойной СН и ХБП (расчетная скорость клубочковой фильтрации – рСКФ – >30 мл/мин/1,73 м^2) или повышенным риском гиперкалиемии (<5,0 ммоль/л). Ожидается, что результаты этого анализа положительно повлияют на практику назначения эплеренона.

Следует отметить, что граница, соответствующая клинически значимой гиперкалиемии, на сегодня не стандартизирована, поскольку в различных исследованиях использовались разные показатели уровня калия в качестве критериев включения и исключения. Большинство наблюдательных исследований проводились на когортах больных, получавших АМР, которые имели критерии исключения из участия в РКИ. Это относится, в частности, к РКИ RALES, в котором средний возраст пациентов составил 65 лет, в то время как в реальной клинической практике этот показатель существенно выше. Кроме того, в условиях клинических исследований больные с большей вероятностью подвергаются строгому мониторингу уровней калия после начала приема АМР. В исследовании RALES, например, частота гиперкалиемии была сопоставимой в группе спиронолактона (14%) и плацебо (10%; p=0,42). Это обусловлено различными факторами, в частности исключением из участия пациентов с высокими исходными уровнями калия и строгим биохимическим мониторингом.

Несомненным является тот факт, что во всех исследованиях, посвященных этой проблеме, был сделан вывод, что одновременное назначение АМР и других комплементарных препаратов, таких как ИАПФ, БРА, нестероидные противовоспалительные препараты и β-блокаторы, приводит к достоверному и клинически значимому повышению риска развития гиперкалиемии.

Как отмечают M.I. Danjuma и соавт., повышенная частота гиперкалиемии, по-видимому, обусловлена в большей степени одновременным применением АМР с калийсберегающими препаратами, а не заболеванием, которое послужило показанием к назначению АМР. Тем не менее некоторые заболевания, такие как ХБП, достоверно повышают риск развития гиперкалиемии на фоне терапии АМР. Вопрос о том, насколько это влияет на общую распространенность гиперкалиемии, остается открытым.

У пациентов с АГ частота гиперкалиемии варьировала от 3 до 36%. При этом значимым предиктором развития гиперкалиемии (K^+ >4,5 ммоль/л) у больных с АГ на фоне приема АМР является ХБП (рСКФ <45 мл/мин/1,73 м^2) (относительный риск 2,97; p=0,003). В этом исследовании также была продемонстрирована возможность адекватного снижения АД с помощью правильного подбора дозы диуретиков в комбинации с ИАПФ/БРА без повышения риска развития гиперкалиемии. При этом степень гиперкалиемии прямо коррелировала со степенью контроля.

Гендерные побочные эффекты АМР

Как уже указывалось, спиронолактон обладает структурной схожестью с молекулой прогестерона, вследствие чего неселективно связывается с МР, а также рецепторами андрогенов и прогестерона. Эта неселективность реализуется в повышенной частоте антиандрогенных и прогестагенных побочных эффектов, включая болезненность грудной железы, гинекомастию, импотенцию, потерю либидо и нарушения менструальной функции. Среди вышеперечисленных побочных эффектов наиболее часто наблюдаются болезненность грудной железы и гинекомастия. Например, в исследованиях с участием пациентов с СН частота гинекомастии при лечении спиронолактоном составляла 4,3-10%. В известном РКИ RALES среди участников мужского пола гинекомастия

наблюдалась у 10% больных группы спиронолактона по сравнению с 1% в группе плацебо (p≤0,001). Частота досрочного прекращения лечения вследствие этого побочного эффекта также была значительно выше в группе спиронолактона (2% по сравнению с 0,2% в группе плацебо; p≤0,001). Эти цифры резко контрастируют с результатами других исследований со спиронолактоном, в которых гинекомастия относительно хорошо переносилась. Например, в исследовании Circoria и соавт. (2002) гинекомастия развивалась у 4,3% пациентов без существенного повышения частоты досрочного прекращения терапии вследствие этого побочного эффекта. Тем не менее необходимо отметить, что кажущаяся лучшая переносимость спиронолактона в наблюдательных исследованиях, по мнению M.I. Danjuma и соавт., объясняется менее строгими и менее контролированными условиями проведения по сравнению с РКИ.

В систематических исследованиях по оценке эффективности и безопасности спиронолактона у больных с АГ частота гинекомастии или дискомфорта в грудной железе варьировала от 3,9 до 6%. Например, в проспективном открытом исследовании ASCOT-BPLA из 1790 участников, получавших спиронолактон, эти побочные эффекты наблюдались у 6%, при этом половина из них досрочно прекратили прием препарата. Вопрос о зависимости частоты вышеуказанных побочных явлений от дозы спиронолактона остается открытым. Так, ретроспективный анализ обсервационного исследования (1976-1985), проведенный Jeunemaitre и соавт. (1987), указал на дозозависимую гинекомастию у 13% из 699 пациентов, получавших спиронолактон в монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Больные, у которых наблюдалась гинекомастия, в среднем получали более высокую дозу спиронолактона (106 vs 58 мг). В этом исследовании у пациентов, принимавших спиронолактон в дозе 150 мг/сут и выше, гинекомастия развивалась в среднем после 9 мес терапии по сравнению с 27 мес у больных, которые получали препарат в дозе не более 50 мг/сут.

Другими прогестагенными побочными эффектами спиронолактона являются нарушения менструального цикла, импотенция и снижение либидо. В целом менструальная дисфункция встречается не так часто. Например, из 9 исследований спиронолактона только в одном перекрестном плацебо-контролируемом исследовании (Schersten et al., 1980) сообщалось о нарушениях менструального цикла у 6,7% из 45 пациенток, завершивших 11-месячный курс лечения. Интересно, что из 5 участниц, которые не завершили терапию, нарушения менструального цикла наблюдались у 2 больных. В этом же исследовании снижение либидо наблюдалось у 4,4% пациенток, завершивших терапию. В целом результаты различных исследований свидетельствуют о том, что АМР-индуцированная гинекомастия обычно разрешается после отмены препарата, однако она может сохраняться и дольше в зависимости от ее выраженности. По данным некоторых авторов, гинекомастия, сохраняющаяся дольше одного года, может становиться необратимой.

Химическая модификация молекулы эплеренона по сравнению с его предшественником спиронолактоном обеспечила значительно более низкую частоту гендерных побочных эффектов. В исследовании EPHESUS в группах эплеренона и плацебо отсутствовали статистически значимые различия по частоте гинекомастии (0,5 vs 0,6%; p=0,7), импотенции у мужчин (0,9% в обеих группах) и болезненности грудных желез у женщин (0,1 vs 0,3%; p=0,63). Медиана наблюдения в этом исследовании составила 16 мес. В недавно опубликованном исследовании EPHESUS-HF частота гинекомастии и других нарушений со стороны грудной железы составила 0,7% (n=10) в группе эплеренона и 1% (n=14) в контрольной группе (p=0,54). В других исследованиях, изучавших эффективность и безопасность эплеренона у пациентов с АГ, частота гендерных побочных эффектов при лечении эплереноном была очень низкой.

Сравнительные исследования АМР

В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании длительностью 8 нед сравнивали эплеренон (50-400 мг 1 раз в сутки) и спиронолактон (25-200 мг 2 раза в сутки) в лечении больных с легкой и средней степенью тяжести АГ (Weinberger et al., 2002). По сравнению с плацебо эплеренон значительно снижал офисное и амбулаторное АД, и этот эффект был дозозависимым. Общая частота побочных эффектов в группах терапии была сопоставимой. Частота импотенции при лечении эплереноном не отличалась от таковой в группе плацебо, при этом случаев гинекомастии или нарушений менструальной функции не наблюдалось. В то же время у одной пациентки из группы спиронолактона развилось межменструальное кровотечение. В исследовании Karagiannis и соавт. (2008) 34 участника с двухсторонним идиопатическим гиперальдостеронизмом рандомизировали для получения спиронолактона или эплеренона (в обеих группах начиная с дозы 25 мг). После 16 нед терапии гинекомастия наблюдалась у 11,8% больных группы спиронолактона, в то время как среди пациентов, принимавших эплеренон, ни одного случая гинекомастии не отмечено. В ретроспективном исследовании Khosla и соавт. (2009) изучали адъювантную роль спиронолактона и эплеренона, назначаемых в качестве четвертного антигипертензивного препарата больным с резистентной АГ и ХБП 2-3 стадии. В этом исследовании риск гендерных побочных эффектов ни в одной группе терапии не повышался.

Заключение

Таким образом, на сегодня доказано, что альдостерон оказывает плейотропные эффекты на различные органы и системы. Длительное повышение концентрации альдостерона в крови отмечается чаще, чем предполагалось ранее, и приводит к развитию различной патологии. Ключевая роль повышенного уровня альдостерона в крови в развитии многих заболеваний подтверждается результатами клинических исследований, свидетельствующих об эффективности применения антагонистов альдостерона, таких как спиронолактон и эплеренон. Спиронолактон обладает структурной схожестью с прогестероном, следствием чего является его неселективность в отношении минералокортикоидных, андрогенных и прогестероновых рецепторов. Эплеренон, в свою очередь, благодаря высокой МР-селективности ассоциируется с низкой частотой гендерных побочных эффектов по сравнению со спиронолактоном, о чем свидетельствуют результаты клинических исследований.

Недавно в нашей стране стал доступен препарат эплеренона Декриз, сочетающий высокое европейское качество и приемлемую для украинских пациентов стоимость. Декриз применяется для блокады патологических эффектов альдостерона (ремоделирования желудочков, постинфарктного фиброза миокарда) и снижения риска кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у пациентов с дисфункцией левого желудочка и клиническими признаками СН после недавно перенесенного инфаркта миокарда, а также в комплексной стандартной терапии с целью снижения кардиоваскулярного риска у взрослых пациентов с хронической СН и дисфункцией левого желудочка.

Подготовил ***Алексей Терещенко***

По материалам статьи: Danjuma M.I., Mukherjee I., Makaronidis J., Osula S. Converging indications of aldosterone antagonists (spironolactone and eplerenone): a narrative review of safety profiles. Curr Hypertens Rep. 2014 Feb; 16 (2): 414.

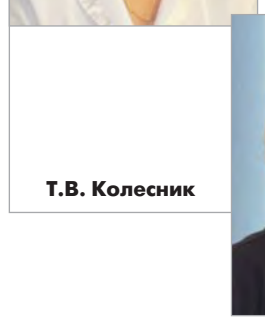
О.І. Мітченко, д.м.н., професор[1], **М.Н. Мамедов**[3], д.м.н., професор, **Т.В. Колесник**[2], д.м.н., професор, **А.Д. Дєєв**[3], **В.Ю. Романов**[1], **О.Ю. Кулик**[1], **А.О. Шкрьоба**[1]

[1]ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ;
[2]ДУ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, м. Дніпропетровськ;
[3]ФДМ «Державний науково-дослідний центр профілактичної медицини» МОЗ РФ, м. Москва

Артеріальна гіпертензія та ожиріння



О.І. Мітченко



Т.В. Колесник

У XXI столітті проблема надмірної ваги та ожиріння, а також їх впливу на формування серцево-судинного ризику стає дедалі більш актуальною. Ожиріння було визнано Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) новою неінфекційною «епідемією» нашого часу. Станом на 2005 р., за оцінками ВООЗ, 400 млн дорослих (9,8%) страждали на ожиріння. У 2008 р. згідно з даними ВООЗ 1,5 млрд дорослих мали надлишкову масу тіла, з них понад 200 млн чоловіків і близько 300 млн жінок страждали на ожиріння, а до 2025 р., за прогнозами ВООЗ, ожиріння матиме половина населення планети. В Європейських рекомендаціях з профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) 2012 р. зазначено, що надлишкова маса тіла й ожиріння пов'язані з ризиком смерті від ССЗ. Існує прямий позитивний зв'язок між індексом маси тіла (ІМТ) та смертністю від усіх причин, найнижчий рівень смертності від усіх причин спостерігається при ІМТ 20-25 кг/м^2 (Г.Д. Фадеєнко, 2009), а подальше зниження маси тіла не має позитивного впливу на ризик виникнення ССЗ. Встановлено, що частота розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) при ожирінні становить 75%, цукрового діабету (ЦД) 2 типу – 57%, ішемічної хвороби серця (ІХС) – 20%.

Природа виникнення всіх ССЗ, основними клінічними проявами яких є ІХС, ішемічний інсульт та захворювання периферичних судин, – мультифакторна. Низка факторів ризику, що пов'язані зі способом життя, такі як паління, недостатня фізична активність, нераціональне харчування, ожиріння, поряд з іншими, що нерідко є наслідком попередніх, – АГ, ЦД 2 типу та дисліпідемією, можуть бути модифіковані. Водночас існують фактори ризику, такі як вік, чоловіча стать і спадковість, які не модифікуються. Адекватне виявлення та усунення модифікованих факторів ризику з урахуванням тих, що не модифікуються, стратифікація ризику й індивідуалізація терапії, поряд із визначенням віддаленого прогнозу у конкретного пацієнта, суттєво поліпшить ефективність усіх заходів лікувально-профілактичної роботи в державі.

У 2009-2013 рр. спільними зусиллями ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), ДУ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України (м. Дніпропетровськ) та ФДУ «Державний науково-дослідницький центр профілактичної медицини» МОЗ РФ (м. Москва) було реалізовано спільний проект Українсько-Російського дослідження 20 факторів ризику в міській популяції м. Дніпропетровська на базі п'яти поліклінічних закладів міста [3].

За даними популяційного дослідження, яке проводилось у м. Дніпропетровську, нормальну масу тіла мали лише 29,3% населення, а 70,7% мали сумарно надлишкову масу тіла та ожиріння I-III ступеня. Серед них надлишкову масу тіла мали 39,18%, ожиріння I ступеня – 22,75%, ожиріння II ступеня – 7,78% та ожиріння III ступеня – 1,03% населення. Отже, проблема надлишкової маси тіла й ожиріння є надзвичайно актуальною для України.

В останні роки спостерігається постійне збільшення кількості осіб із надлишковою масою тіла, особливо серед працездатного населення. Враховуючи той факт, що в Україні існує дефіцит широкомасштабних популяційних досліджень кардіометаболічних факторів ризику, метою цього дослідження був субаналіз поширеності та виявлення АГ серед когорти респондентів з надлишковою масою тіла й ожирінням залежно від ступеня та типу ожиріння в рамках великого популяційного визначення факторів ризику, проведеного нами в Україні на міській популяції у 2009-2013 рр.

Протокол дослідження включав визначення та оцінку 20 факторів серцево-судинного ризику в 1 тис. респондентів (468 чоловіків і 532 жінки) віком 30-69 років, які мешкають у 5 районах Дніпропетровська, а субаналіз, наведений у цій публікації, стосувався поширеності та виявлення АГ залежно від ступеня й типу ожиріння за результатами аналізу таких параметрів:

1) антропометричних даних (зріст, маса тіла, ІМТ);

2) визначення абдомінального ожиріння (об'єм талії, об'єм стегон, їх співвідношення);

3) рівень систолічного й діастолічного АТ на 1-й та 2-й хвилині дослідження, анамнез гіпертензії і її лікування;

4) ліпідний спектр крові (загальний холестерин (ХС), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцериди, коефіцієнт атерогенності);

5) глікемічний статус (рівень глюкози натще, рівень інсуліну натще, інсуліночутливість за індексом HOMA, анамнез ЦД.

Слід відзначити високий рівень (72%) відгуку респондентів, які взяли участь у цій розробці, тобто згоду на обстеження дали 1 тис. жителів м. Дніпропетровська з 1388 запрошених узяти участь в обстеженні, що свідчить про репрезентативність вибірки.

Відповідно до отриманих даних маємо можливість проаналізувати низку епідеміологічних характеристик.

Артеріальна гіпертензія

У багатьох клінічних дослідженнях встановлено взаємозв'язок між підвищенням АТ і збільшенням маси тіла. Дослідження Community Hypertension Evaluation Clinic Study з оцінки взаємозв'язку ожиріння з АГ показало, що ймовірність підвищення АТ у осіб середнього віку (40-64 роки) з надмірною масою тіла була на 50% вищою, ніж в осіб з нормальною масою тіла, і вдвічі вищою, ніж в осіб того самого віку, але з дефіцитом маси тіла.

Серед обстежених чоловіків та жінок спостерігалося зменшення відсотка респондентів з нормальною масою тіла з віком. Так, у віковій когорті 30-39 років відсоток чоловіків з нормальною масою тіла становив 36,9±4,3, тоді як серед чоловіків віком 60-69 років він зменшився до 28,6±6,7. Відсоток жінок віком 30-39 років з нормальною масою тіла становив 47,7±4,8 і, відповідно, зменшувався з віком. У віковій когорті 60-69 років відсоток жінок з нормальною масою тіла становив 16,9±3,6. Навпаки, відсоток респондентів з надлишковою масою тіла та ожирінням, як серед чоловіків, так і серед жінок, збільшувався з віком обстежуваних. Поширеність ожиріння III ст. серед чоловіків у віковій когорті 30-39 і 40-49 років не зареєстровано у зв'язку з відсутністю таких пацієнтів серед обстежених респондентів. Загалом спостерігалася тенденція до збільшення відсотка респондентів з надлишковою масою тіла та ожирінням з віком обстежуваних, як серед чоловіків, так і серед жінок.

В основі розвитку АГ при ожирінні лежить інсулінорезистентність (ІР). У багатьох дослідженнях виявлено позитивну кореляцію між рівнем АТ і концентрацією інсуліну в крові. На тлі гіперінсулінемії посилюється зворотний транспорт натрію і води в нирках, що призводить до гіперволемії. Вважають, що ІР призводить до зниження активності мембранного ферменту Na^+/K^+-залежної АТФази, що зумовлює накопичення іонів Na^+ всередині клітин, у тому числі і в гладком'язових елементах судин, та підвищує їх чутливість до пресорної дії катехоламінів і ангіотензину. Однак це не єдиний механізм участі гіперінсулінемії в дестабілізації АТ. Інсулін бере участь у регуляції активності симпатичної нервової системи (СНС) у відповідь на прийом їжі. Підвищення активності центральних відділів СНС призводить до гіперсимпатикотонії на периферії. На сьогодні під час вивчення нейробіології встановлено, що у хворих на ожиріння активність СНС у кровоносних судинах нирок і скелетних м'язах збільшена, що підтверджує нейрогенний характер АГ при ожирінні. Активація САС при ожирінні в основному є наслідком ІР у результаті зменшення розподілу щільності інсулінових рецепторів на збільшених за розмірами й кількісно адипоцитах, а також надлишкової продукції лептину. Стимуляція активності САС призводить до стимуляції тканинних факторів росту, що спричиняє гіпертрофію елементів судинної стінки – зокрема, м'язової оболонки й інтими. Підвищення тонусу САС супроводжується активацією РААС, що сумарно призводить до підвищення АТ.

У проведеному популяційному дослідженні АГ виявлено у 45,7% обстежених, за гендерним розподілом – у 37,6% чоловіків та 52,8% жінок.

Серед обстежених з нормальною масою тіла (291 особа) АГ діагностовано у 87 респондентів, що становить 29,8%. Спостерігалося прогресивне збільшення частоти виявлення АГ у респондентів з нормальною масою тіла у віковому аспекті.

Серед осіб з надлишковою масою тіла (383 респонденти) АГ виявлено у 180 респондентів, що становить 46,9%, тобто на 17,1% більше, ніж у респондентів з нормальною масою тіла. У респондентів з надлишковою масою тіла в цілому зі збільшенням маси тіла та віком спостерігалося підвищення загального показника виявлення АГ в популяції.

У респондентів з нормальною масою тіла відсоток виявлення АГ був вищим серед чоловіків і збільшувався з віком, проте в жіночій когорті зареєстровано більш стрімке зростання частоти виявлення АГ з віком (після 50 років). У когорті обстежених з надлишковою масою тіла починаючи з 50-59 років зареєстровано переважання виявлення АГ серед жінок, і у віковій категорії 60-69 років цей показник становив 75,0%, на відміну від чоловіків – 60,0%.

За результатами проведеного аналізу, зі збільшенням маси тіла та віком спостерігалося підвищення загального показника виявлення АГ в популяції. Отже, можна зробити висновок, що частота виявлення АГ прямо пропорційно залежить від ступеня ожиріння, тобто спостерігається зростання частоти виявлення АГ зі збільшенням маси тіла.

На другому етапі нашої роботи було досліджено частоту виявлення АГ в міській популяції України залежно від типу ожиріння. Отримані результати були проаналізовані залежно від типу абдомінального ожиріння, визначеного за критеріями Американської асоціації серця (АНА, 2013) та Європейського товариства кардіологів (ESC, 2012). Так, відповідно до європейських критеріїв серед жінок з окружністю талії (ОТ) <80 см (107 респондентів) у 29,9% виявлено АГ, тоді як у жінок з ОТ >80 см (425 обстежених) – у 57,2%.

Отримані дані свідчать про те, що при визначенні абдомінального ожиріння за обома критеріями спостерігається збільшення частоти виявлення АГ серед жінок міської популяції України при появі цього фактора ризику.

Схожа тенденція спостерігалася і серед чоловіків. Так, за критеріями Європейського товариства кардіологів (2012), серед чоловіків з ОТ <94 см (176 респондентів) у 22,2% виявлено АГ, тоді як у чоловіків з ОТ >94 см (292 респонденти) – у 44,1%. За результатами аналізу Американської асоціації серця (2013), у обстежених чоловіків з ОТ <102 см (299 респондентів) АГ виявлено у 28,7%, а з ОТ >102 см (169 респондентів) – у 47,3%.

Наші дані збігаються з результатами міжнародних досліджень, у яких доведено позитивну кореляцію між ОТ та АГ. За даними Фремінгемського дослідження, збільшення ОТ на 1 см призводить до підвищення АТ приблизно на 1 мм рт. ст.

Вивчення дійсної поширеності АГ та факторів ризику її розвитку серед населення різних статево-вікових груп, обізнаності людей про наявність АГ, її причини і наслідки, аналіз реального стану контролю АГ на рівні первинних структур охорони здоров'я слугують підставою для визначення конкретних шляхів вирішення проблем і сприяють поліпшенню профілактики й лікування ССЗ загалом.

Висновки

1. У проаналізованій міській популяції населення України нормальну масу тіла мали лише 29,3% населення, а 70,7% мали сумарно надлишкову масу тіла та ожиріння I-III ступеня. Спостерігалася тенденція до збільшення поширеності надлишкової маси тіла й ожиріння з віком обстежуваних, як серед чоловіків, так і серед жінок.

2. Зі збільшенням маси тіла та віком зростає частота виявлення АГ в популяції. Показник виявлення АГ в популяції збільшився з 29,8% при нормальній масі тіла до 75% при ожирінні II-III ступенів.

3. Незалежно від статі поява та прогресування абдомінального типу ожиріння асоціюється зі збільшенням частоти виявлення АГ.

ДЛЯ КАРДІОЛОГІЇ

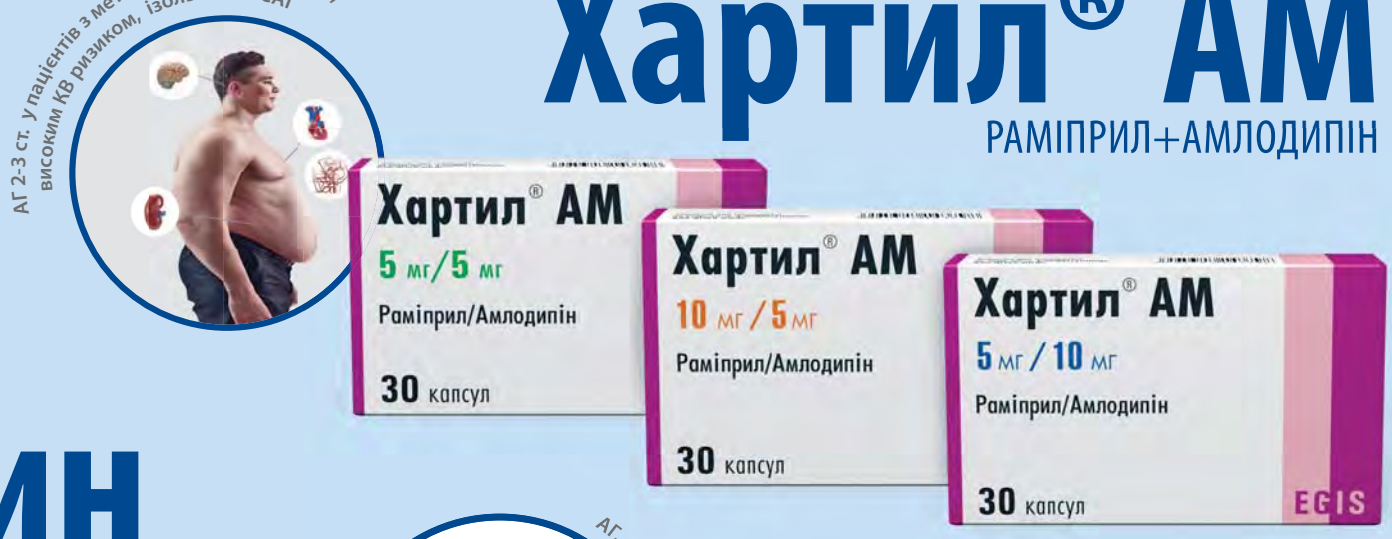
Хартил®
РАМІПРИЛ



Хартил®-Н
РАМІПРИЛ+ГІДРОХЛОРОТІАЗИД



Хартил® АМ
РАМІПРИЛ+АМЛОДИПІН



Алотендин
БІСОПРОЛОЛ+АМЛОДИПІН



Егілок®
МЕТОПРОЛОЛ



АГ – артеріальная гіпертензія
КВ ризик – кардіо-васкулярний ризик
САГ – систолічна артеріальна гіпертензія
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
ІХС – ішемічна хвороба серця

Препарати мають протипоказання та побічні ефекти. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

Хартил Р.П. № UA/3196/01/02 - 04; Хартил Н Р.П. UA/6486/01/01 - 02; Хартил АМ Р.П. № UA/13634/01/02, UA/13635/01/01, UA/13636/01/01;
Алотендин Р.П. № UA/11609/01/01, № UA/11609/01/03, № UA/11609/01/04;
Егілок Р.П. № UA/9635/01/01, № UA/9635/01/02, № UA/9635/01/03; Егілок Ретард Р.П. UA/0946/02/01, UA/0946/02/02.

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС/ EGIS Pharmaceuticals PLC, Hungary.

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

Антитромботическая терапия у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений

По материалам V Научно-практической конференции Ассоциации аритмологов Украины (19-20 мая, г. Киев)

Профилактика тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) во многих клинических ситуациях является настоящим искусством. Умение выбрать препарат, найти и сохранить баланс между пользой и риском проводимой терапии – показатель высокого профессионального уровня врача. Программа прошедшей конференции включила большое количество докладов и мастер-классов, посвященных этой актуальной теме.

Руководитель отдела аритмий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев напомнил слушателям рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC), согласно которым **пациентам с неклапанной ФП пероральная антикоагулянтная терапия может быть назначена уже при наличии 1 балла по шкале риска инсульта CHA_2DS_2-VASc**, и выбор препарата должен осуществляться с учетом риска кровотечений и предпочтений больного. При выборе перорального антикоагулянта следует также принимать во внимание ряд дополнительных факторов, и один из наиболее важных – возможность организации контроля международного нормализованного отношения (МНО) и удержания этого показателя в терапевтическом диапазоне в случае назначения антагониста витамина К (АВК) варфарина. На сегодня установлено, что недостижение значений МНО в пределах 2,0-3,0 на фоне терапии варфарином ухудшает прогноз пациентов с ФП даже по сравнению с отсутствием лечения этим препаратом. Поэтому предпочтение следует отдавать новым оральным антикоагулянтам (НОАК).



В ходе исследования ROCKET-AF эффективность препарата Ксарелто (ривароксабан) в профилактике инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП была изучена в популяции больных, характеристики которых были максимально приближены к той, которая присутствует в нашей клинической практике. Так, в отличие от исследований других НОАК (апиксабана и дабигатрана) средний балл по шкале $CHADS_2$ был около 3,5, в то время как апиксабан и дабигатран были изучены в популяции со средним баллом всего лишь 2,1. По данным европейского исследования Euro Heart Survey AF, около 60% пациентов с ФП имеют 3 и более баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc. Это непростые больные с коморбидными состояниями, для которых варфарин – препарат с высоким риском лекарственных и пищевых взаимодействий, и, соответственно, он не может рассматриваться как оптимальный выбор, тогда как ривароксабан обладает весомыми преимуществами в таких ситуациях. Следует подчеркнуть, что популяции пациентов в исследованиях ROCKET-AF, RE-LY и ARISTOTLE существенно отличались, поэтому делать выводы о различиях в эффективности и безопасности НОАК можно только после проведения исследования с прямым сравнением этих препаратов. В то же время особенности когорты пациентов, участвовавших в исследовании ROCKET-AF, позволяют быть уверенными в том, что ривароксабан при применении в реальной клинической практике будет обеспечивать как минимум такие же эффекты, которые наблюдались в ходе специально спланированного исследования.

Наличие у пациента с ФП коморбидных состояний – сердечной недостаточности (СН), ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений почечной функции, инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе, – увеличивает риск ТЭО и кровотечений, затрудняет контроль МНО и приводит к полипрагмазии, поэтому профессор О.С. Сычев в ходе доклада уделил внимание нескольким важным факторам риска, осложняющим ведение больных с ФП, и озвучил данные доказательной медицины, которые свидетельствуют о преимуществах ривароксабана в большинстве клинических ситуаций.

Сочетание коморбидных состояний и высокий риск инсульта. Первый таблетированный ингибитор Ха фактора – ривароксабан (Ксарелто) – привлекает наибольшее внимание, когда речь идет о пациентах с ФП и коморбидными состояниями, которые одновременно являются факторами риска развития инсульта и кровотечений. В исследовании ROCKET-AF с применением ривароксабана доля тяжелых больных с ФП, имеющих ≥3 баллов по шкале риска инсульта, составляла 86% и существенно превышала таковую в исследованиях с использованием других современных пероральных антикоагулянтов. В этом исследовании в период лечения ривароксабан продемонстрировал достоверно более высокую эффективность в снижении риска инсульта и нецеребральной системной эмболии по сравнению с таковой варфарина (относительное снижение риска – 21%). Кроме того, в группе ривароксабана отмечена значительно более низкая по сравнению с группой варфарина частота развития сердечно-сосудистых (СС) событий (относительное снижение риска СС-смерти, ИМ, инсульта и системной эмболии – 15%), геморрагического инсульта, нецеребральной эмболии.

Возраст ≥75 лет. В исследовании ROCKET-AF участвовало наибольшее количество пациентов старше 75 лет (более 44%). Возраст ≥75 лет включен в шкалу риска инсульта CHA_2DS_2-VASc как один из серьезных факторов риска. С другой стороны, по шкале оценки риска кровотечений HAS-BLED пациентам старше 65 лет присваивается 1 балл. Поэтому для клинической практики важно, что в исследовании ROCKET-AF лечение ривароксабаном оказалось еще более эффективным и не менее безопасным по сравнению с варфарином у пожилых пациентов.

Нарушение функции почек. Нарушение почечной функции – значимый фактор риска развития ТЭО. Известно, что снижение клиренса креатинина (КК) на каждые 10 мл/мин сопровождается увеличением риска инсульта на 12%.

Ксарелто – единственный НОАК с проспективно исследованной дозировкой для больных с нарушением функции почек. В исследовании ROCKET-AF у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (с КК 30-49 мл/мин) ривароксабан в специальной дозе 15 мг/сут оказался эффективнее варфарина в профилактике инсультов и системных эмболий (относительный риск снижался на 16%, хотя и не достигал статистической значимости) и безопаснее в отношении развития геморрагических осложнений (относительный риск смертельных кровотечений достоверно снижался на 61%). Кроме того, применение ривароксабана у данной подгруппы пациентов ассоциировалось с численным снижением риска возникновения других опасных кровотечений: кровотечений в жизненно важные органы – на 45% и внутричерепных – на 19%. Таким образом, у больных с нарушениями функции почек ривароксабан значительно безопаснее варфарина.

Ривароксабан как препарат с преимущественно печеночным метаболизмом (только 35% действующего вещества экскретируется почками) является препаратом первого выбора для проведения длительной антикоагулянтной терапии у больных с нарушением почечной функции.

Профессор О.С. Сычев отметил, что преимущества ривароксабана в лечении пациентов с неклапанной ФП были убедительно продемонстрированы в ходе его практического применения в течение 5-летнего периода, прошедшего после выхода препарата на рынок. В условиях реальной клинической практики ривароксабан демонстрирует даже большую эффективность в предупреждении ТЭО, чем в исследовании ROCKET-AF, а приверженность к лечению ривароксабаном значительно превышает приверженность к приему варфарина (Laliberte et al., 2014). Исследователи отмечают также значительно меньшую частоту крупных кровотечений на фоне применения ривароксабана по сравнению с результатами, полученными в исследовании ROCKET-AF (S. Tatamayo et al., 2015).

Вопросам ведения пациентов с ФП и хронической ИБС был посвящен доклад **доктора медицинских наук, доцента кафедры пропедевтики внутренней медицины ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» Алексея Александровича Ханюкова**.



– При назначении лечения пациентам с ФП необходимо рассматривать следующие факторы: во-первых, ФП ассоциируется с почти двукратным повышением риска развития ИМ (исследование REGARDS); во-вторых, более чем треть больных с ФП страдают хронической ИБС. Таким образом, всегда следует учитывать потенциальное воздействие терапии на риск развития СС-событий у пациентов с ФП.

Влияние ривароксабана на риск развития ИМ и СС-риск у пациентов с ИМ в анамнезе было тщательно изучено. Субанализ результатов лечения ривароксабаном в подгруппе пациентов, перенесших ИМ, в исследовании ROCKET-AF показал, что у этой категории больных ривароксабан уменьшал на 14% относительный риск развития СС-смерти, ИМ, нестабильной стенокардии по сравнению с варфарином (p=0,051).

Метаанализ, включивший исследования, в которых ривароксабан сравнивали с различными контролями, показал статистически значимое уменьшение риска ИМ на 19%, а также снижение риска СС-смерти на 16% (Chatterjee et al., 2013). Важно отметить, что в отличие от ривароксабана для других НОАК отсутствуют данные, свидетельствующие о подобных преимуществах.

Таким образом, доказательная база ривароксабана в отношении профилактики ИМ стала одним из оснований для того, чтобы **рекомендовать ингибиторы Ха фактора в качестве предпочтительных препаратов в отличие от ингибиторов тромбина для проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и хронической ИБС**. В частности, на это указывается в руководствах Европейской Ассоциации Сердечного Ритма (EHRA, 2013), а также закреплено в Украинских рекомендациях.

В практических рекомендациях по применению НОАК у пациентов с ФП (I. Savel'eva, J. Camm et al., 2014) ривароксабану также отдано предпочтение в лечении больных с ФП и хронической ИБС, ИМ в анамнезе или высоким риском развития ИМ/острого коронарного синдрома (ОКС). Кроме того, отмечается, что использование ривароксабана повышает приверженность пациентов к лечению в связи с однократным режимом приема препарата в течение суток.

Немаловажную роль в приверженности врачей к назначению ривароксабана имеет его благоприятный профиль безопасности – в исследовании ROCKET-AF ривароксабан по многим показателям безопасности превзошел варфарин, продемонстрировав более низкий риск развития кровотечений в жизненно важные органы, смертельных кровотечений, внутричерепных и интракраниальных кровоизлияний.

Ривароксабан является лидером по частоте назначений среди НОАК как в мире, так и в Украине. Так, доля мировых продаж ривароксабана в общей структуре НОАК составила более 50% в январе 2014 и 2015 гг., а в Украине этот же показатель за аналогичные периоды составил 65 и 71% соответственно (IMS MDAS Database; SMD Database, Monthly Sales, January 2015).

Поскольку пациентам с СС-заболеваниями часто назначается аспирин, то для практических врачей важна информация о том, что в исследовании ROCKET-AF

около 36% пациентов принимали аспирин в дозах ≤100 мг/сут. Следует отметить, что 100 мг/сут – эффективная доза аспирина, позволяющая достигать практически полного ингибирования продукции тромбоксана и максимального снижения риска СС-событий, в том числе ИМ и инсультов. Помимо назначения адекватной дозы аспирина важно выбрать препарат максимально безопасный для пациентов с высоким индексом коморбидности, вынужденных принимать несколько лекарственных средств одновременно. Оптимальным выбором в таких ситуациях является оригинальный Аспирин Кардио, имеющий кислотоустойчивую оболочку, ослабляющую раздражающее воздействие на слизистую желудка, что обеспечивает благоприятный профиль безопасности и снижает риск развития желудочно-кишечных осложнений.

Таким образом, мы обладаем эффективными инструментами для проведения длительной антитромботической терапии при ФП.

О том, какие данные накоплены на сегодня в области применения ривароксабана для профилактики ТЭО при проведении кардиоверсий и катетерных абляций (КА), сообщил **заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 с курсом сердечно-сосудистой патологии Одесского национального медицинского университета, доктор медицинских наук Юрий Иванович Карпенко**.



– Развитие ранних ТЭО при проведении кардиоверсии (1-24 часа после процедуры) обусловлено мобилизацией/дислокацией тромба вследствие улучшения сократительной функции левого предсердия (ЛП) и возрастания скорости изгнания крови из ушка ЛП. Причиной поздних ТЭО (до 7 дней после кардиоверсии) является другой, менее изученный механизм – парадоксальное ухудшение механической функции ЛП и ушка ЛП или феномен оглушения миокарда (atrial stunning), наблюдающийся после кардиоверсии. Этот феномен проявляется снижением фракции выброса ЛП, появлением/усугублением феномена спонтанного эхоконтрастирования, формированием тромбов в ушке ЛП (N. Dagres, 2013). В связи с отсутствием способа улучшения механической функции ЛП для предупреждения феномена оглушения миокарда после кардиоверсии, применение пероральных антикоагулянтов рассматривается сегодня как единственный эффективный способ снижения риска ТЭО при данной процедуре. Потенциальными преимуществами применения НОАК, в частности ривароксабана, при подготовке к кардиоверсии является снижение затрат, связанных с определением МНО и длительностью их пребывания в стационаре перед процедурой. Фиксированные дозы НОАК обеспечивают адекватный и стабильный уровень гипокоагуляции и не требуют организации врачебного наблюдения за пациентами, упрощая процесс подготовки к кардиоверсии.

В исследовании X-VERT была изучена эффективность и безопасность ривароксабана у пациентов с ФП, подвергающихся кардиоверсии. В этом исследовании – единственном на сегодня в области применения НОАК при электроимпульсной терапии (ЭИТ) у пациентов с ФП – сравнивали эффективность ривароксабана в дозе 20 мг 1 р/сут (15 мг/сут – у пациентов с КК 30-49 мл/мин) и варфарина в профилактике ТЭО после кардиоверсии. Исследование показало, что применение ривароксабана по сравнению с варфарином приводит к численному снижению частоты наступления комбинированной первичной конечной точки на 50% (инсульт, транзиторно-ишемическая атака – ТИА, системная эмболия, ИМ и смерть от кардиоваскулярных причин), что сочетается с численным снижением частоты массивных кровотечений на 24% (первичная точка безопасности). Для клинической практики важно, что в исследовании X-VERT показана возможность сокращения времени подготовки больных к кардиоверсии: при использовании ривароксабана этот период был уменьшен в среднем на 9 дней благодаря отсутствию необходимости достижения целевых значений МНО. Также важно отметить, что на сегодня только для ривароксабана в отличие от других НОАК в ходе специально спланированного рандомизированного исследования получены убедительные доказательства возможности применения у пациентов, подвергающихся кардиоверсиии. В настоящее время мы также располагаем результатами применения ривароксабана в профилактике ТЭО у пациентов с ФП и планируемой КА. Такие больные принимали участие в исследовании ROCKET-AF, и результаты его субанализа показали, что у пациентов с ФП, перенесших КА, ривароксабан, применявшийся в обычной терапевтической дозе, является в равной степени безопасным и эффективным по сравнению с непрерывной терапией варфарином (J.P. Piccini, 2013).

Целесообразность и безопасность перипроцедуральной антикоагулянтной терапии ривароксабаном у пациентов с планируемой КА была подтверждена в специально спланированном многоцентровом обсервационном исследовании (Lakkireddy et al., 2013). Авторы исследования сделали вывод, что непрерывная терапия ривароксабаном на протяжении 30 дней не уступает варфарину по эффективности в профилактике ТЭО и безопасности. Аналогичный вывод был сделан и при проведении рандомизированного исследования VENTURE-AF с участием пациентов с неклапанной ФП и первичной КА, в котором, помимо этого, была отмечена численно меньшая частота больших кровотечений, ишемических инсультов и случаев сосудистой смерти на фоне лечения ривароксабаном по сравнению с варфарином.

Таким образом, ривароксабан по сравнению с другими НОАК обладает наиболее убедительными доказательными данными эффективности и безопасности применения у пациентов с ФП, подвергающихся кардиоверсии и КА. Это отмечено и в рекомендациях Рабочей группы по нарушениям ритма сердца Ассоциации кардиологов Украины. В частности, в руководстве по проведению антикоагулянтной терапии при осуществлении процедуры восстановления ритма указывается, что у пациентов с планируемой отсроченной кардиоверсией рекомендуется отдавать предпочтение ривароксабану перед АВК, учитывая возможность сокращения сроков подготовки к кардиоверсии.

В связи с тем, что в клинической практике остро стоит проблема эффективной и безопасной профилактики ТЭО у пациентов с неклапанной ФП, подвергающихся кардиоверсии, эксперты EHRA разработали практические рекомендации по применению НОАК у таких больных, которые сводятся к следующему:

– у больных с ФП длительностью >48 часов с планирующейся кардиоверсией НОАК должны быть назначены как минимум за 3 недели до проведения процедуры;

– оптимальная длительность терапии этими препаратами после ЭИТ – 4 недели;

– если приверженность к терапии НОАК подтверждена, кардиоверсия является безопасной. При наличии сомнений по поводу четкого выполнения назначений врача перед кардиоверсией необходимо выполнить чреспищеводную (ЧП) ЭхоКГ.

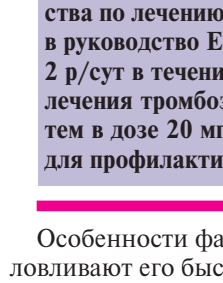
Кандидат медицинских наук Марина Анатольевна Трещинская (кафедра неврологии № 1 Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шупика) познакомила слушателей с современными рекомендациями по ведению пациентов с острым ишемическим инсультом (ИИ) или ТИА и точкой зрения невролога на некоторые проблемные вопросы ведения этих больных.



– В обновленном руководстве Американской ассоциации сердца/ Американской ассоциации инсульта (AHA/ASA, 2014) по ведению пациентов с острым ИИ или ТИА без очевидных причин рекомендован длительный мониторинг ритма сердца с целью выявления ФП. Пациентам с неклапанной ФП (как пароксизмальной, так и постоянной) для вторичной профилактики инсульта рекомендованы АВК и НОАК (ривароксабан и др.). Выбор препарата следует осуществлять с учетом факторов риска, стоимости терапии, ее переносимости, предпочтений пациента, возможных лекарственных взаимодействий и других факторов. Важный вопрос – сроки начала/возобновления антикоагулянтной терапии у больных, перенесших ИИ. **С одной стороны, эксперты EHRA рекомендуют проводить антикоагулянтную терапию уже через 1 день после развития ТИА, через 3 дня – после легкого ИИ, через 6 дней – после инсульта средней тяжести и не ранее чем через 2 недели при тяжелых инсультах. С другой стороны, в руководстве AHA/ASA 2014 г., указывается на то, что у большинства пациентов с ИИ/ТИА и ФП прием пероральных антикоагулянтов следует начинать в течение 14 дней с момента появления симптомов инсульта. При наличии высокого риска геморрагической трансформации (большой размер инсульта, неконтролируемая артериальная гипертензия, склонность к кровотечениям) следует отложить начало терапии более чем на 14 дней.**

Для неврологов важен тот факт, что в исследовании ROCKET-AF доля пациентов с инсультами, ТИА и системными эмболиями в анамнезе составила 55% (почти 7,5 тыс. больных). Таким образом, ривароксабан обладает наибольшей доказательной базой в отличие от других НОАК, свидетельствующей об эффективности во вторичной профилактике инсульта. Кроме того, для пациентов, перенесших инсульт, крайне важен благоприятный профиль безопасности ривароксабана, который был продемонстрирован не только в ходе исследования ROCKET-AF, но и в реальной практике. Так, по результатам популяционного ретроспективного исследования страховой базы данных в США (более 46 тыс. пациентов), применение ривароксабана сопряжено с наименьшим риском развития желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с варфарином и прямым ингибитором тромбина дабигатраном. Авторы исследования отмечают, что на фоне приема ривароксабана частота развития желудочно-кишечных кровотечений составляет 3,4 случая на 100 пациенто-лет, тогда как на фоне приема варфарина и дабигатрана – 7 и 9 случаев соответственно.

Старший научный сотрудник отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук Сергей Николаевич Кожухов посвятил доклад вторичной профилактике венозных тромбоэмболий (ВТЭ).



– У пациентов с ФП, индуцирующей гиперкоагуляцию и повышенную агрегацию тромбоцитов, потенциальным источником тромбов является не только левое, но и правое предсердие (ПП), что, в свою очередь, может обусловливать развитие острых ВТЭ. Установлено, что увеличение риска по шкале CHA_2DS_2-VASc статистически значимо ассоциируется с развитием тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) – такой вывод был сделан в ходе анализа базы данных Израиля (Clalit Health Services), включившей более 73 тыс. пациентов с ФП, которые наблюдались в течение 1 года.

Антикоагулянты занимают ключевое место в лечении ВТЭ от момента постановки диагноза и назначаются таким больным как минимум на 3 мес (и более, до устранения факторов риска) при первичной ВТЭ и на неопределенно длительный срок при рецидивирующей ВТЭ.

Ривароксабан (Ксарелто) – единственный на сегодняшний день НОАК, для которого эффективность и безопасность в лечении ТЭЛА изучена в ходе отдельного, специально спланированного исследования (ENSTEIN-PE).

Ривароксабан включен в международные руководства по лечению и профилактике ВТЭ, в частности – в руководство ESC 2014 г. Ривароксабан в дозе 15 мг 2 р/сут в течение 3 недель рекомендован сегодня для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА, а затем в дозе 20 мг 1 р/сут длительно (3 мес и более) – для профилактики рецидивов ВТЭ.

Особенности фармакокинетики ривароксабана обусловливают его быстрое действие при пероральном приеме – по скорости наступления эффекта он не уступает эноксапарину, вводимому подкожно. Благодаря этому ривароксабан можно применять в острый период ТЭЛА не только после курса гепарина, но также с первого дня, без начальной терапии парентеральными антикоагулянтами.

Рекомендации по применению ривароксабана основаны на результатах масштабной программы исследований EINSTEIN. В объединенном анализе результатов этих исследований показано, что лечение ривароксабаном привело к почти двукратному снижению частоты случаев больших кровотечений по сравнению со стандартным подходом. Таким образом, назначение ривароксабана значительно упрощает лечение и длительную профилактику ВТЭ у пациентов с ТЭЛА в реальной клинической практике и при этом позволяет повысить безопасность терапии.

Эффекты ривароксабана изучались и продолжают изучаться в рамках обширной программы, предполагающей включение в клинические исследования и регистры более 275 тыс. пациентов. Это разные категории больных, нуждающихся в надежной антикоагулянтной защите – с ФП, ТГВ, ОКС, перенесших стентирование коронарных артерий.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

Эффективность тройной комбинации периндоприла/индапамида плюс амлодипин при лечении артериальной гипертензии у пациентов высокого риска: результаты исследования PIANIST

Проблема повышенного уровня заболеваемости и смертности, обусловленного длительно текущей артериальной гипертензией (АГ), в частности трудностями с контролем артериального давления (АД), привлекает значительное внимание специалистов в области общественного здравоохранения на мировом уровне. За последние 10 лет достигнут прогресс в стратегиях информирования и лечения, а также внесены изменения в рекомендации относительно эффективности терапии комбинацией из двух препаратов для лучшего контроля уровня АД. Однако по-прежнему существует необходимость в разработке более безопасных и эффективных методов для контроля данного показателя.

Было показано дополнительное снижение АД, заболеваемости и смертности при применении тройной комбинации препаратов в сравнении с двойной, а также фиксированной комбинации препаратов в одной таблетке по сравнению со свободной. Рекомендации продолжают поддерживать необходимость сочетанного использования препаратов в одной таблетке, что нацелено на множественные патофизиологические механизмы их действия и блокирование ответных реакций. Периндоприл/индапамид/амлодипин – одна из потенциальных тройных комбинаций, где блокатор кальциевых каналов (БКК) амлодипин и диуретик индапамид обеспечивают натрийуретический эффект и стимулируют активность ренина, тогда как ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприл ингибирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Основываясь на современном понимании АГ, можно предположить, что сочетание таких механизмов действия, вероятно, приведет к восстановлению баланса между ренином и натрием, а в результате – к возможности контроля АД, а также снижению частоты побочных реакций, связанных с каким-либо из препаратов.

Следует отметить, что комбинация периндоприла, индапамида и амлодипина изучалась в масштабных исследованиях при участии пациентов с АГ. В частности, результаты исследований ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), HYVET (Hypertension in the Very Elderly) и ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) продемонстрировали, что сочетанное применение периндоприла, индапамида и амлодипина, помимо преимуществ в снижении АД, также способствует уменьшению уровня смертности.

Открытое обсервационное исследование PIANIST (Perindopril-Indapamide plus AmlidipiNe in high rISk hypertensive patients) продолжительностью четыре месяца, посвященное изучению эффективности комбинации периндоприл/индапамид + амлодипин для лечения АГ у пациентов высокого риска. Целью исследования была оценка эффективности лечения тремя антигипертензивными препаратами для контроля АД у пациентов с АГ, тяжело поддающейся терапии. В исследование был включен 4731 пациент высокого или очень высокого кардиоваскулярного риска с неконтролируемым АД, несмотря на принимаемую антигипертензивную терапию. Больных перевели на лечение фиксированной комбинацией 10 мг периндоприла и 2,5 мг индапамида с одновременным приемом амлодипина (2,5, 5 или 10 мг).

Обследование включало три визита пациентов (в начале, через 1 и 4 мес).

Исследование PIANIST проводилось с 17 февраля по 18 сентября 2012 г. с вовлечением 762 центров Венгрии.

Среднее исходное офисное АД (ОАД) составило 160,5±13,3/93,8±8,7 мм рт. ст., средняя продолжительность АГ – 11,9±8,2 года. У большинства пациентов была АГ 2-й степени – 50,7%, АГ 1-й степени – у 35,5%, АГ 3-й степени – у 13,8%. Основное количество больных принимали два или более антигипертензивных препарата (75,1%). Средняя исходная частота сердечных сокращений (ЧСС) составила 79,3±9,2 уд/мин.

Результаты

Через четыре месяца терапии **среднее ОАД снизилось на 28,3±13,5/13,8±9,4 до 132,2±8,6/80,0±6,6 мм рт. ст.** (p<0,0001; рис. 1), а средняя офисная ЧСС – с 75,8±8,2 до 73,5±6,2 уд/мин (p<0,0001).

Значительное снижение АД по сравнению с исходным наблюдалось независимо от исходной степени АГ: систолического АД (САД)/диастолического АД (ДАД) на 18,7±8,3/9,7±7,2 мм рт. ст. у пациентов с АГ 1-й степени, на 30,4±10,1/14,7±8,6 мм рт. ст. при АГ 2-й степени и на 45,4±15,1/20,7±12,1 мм рт. ст. при АГ 3-й степени (для всех изменений p<0,0001).

Кроме того, значительное снижение АД по сравнению с исходным имело место независимо от предыдущего антигипертензивного лечения: на 29,3±13,8/13,8±8,5 мм рт. ст. у пациентов, ранее принимавших ИАПФ, на 29,1±14,5/ 15,2±10,9 мм рт. ст. при приеме БРА, на 28,2±13,2/ 13,6±9,6 мм рт. ст. – ИАПФ + гидрохлоротиазид (ГХТ), на 25,5±9,8/14,4±9,0 мм рт. ст. – БРА + ГХТ, на 24,1±10,8/ 11,6±8,0 мм рт. ст. – амлодипин, на 25,4±11,3/11,9±8,2 мм рт. ст. – амлодипин + ИАПФ и на 28,2±13,7/14,5±8,5 мм рт. ст. – амлодипин + БРА (для всех изменений p<0,0001).

Рис. 1. Снижение АД в зависимости от степени АГ при приеме комбинации периндоприла/индапамида и амлодипина[1]

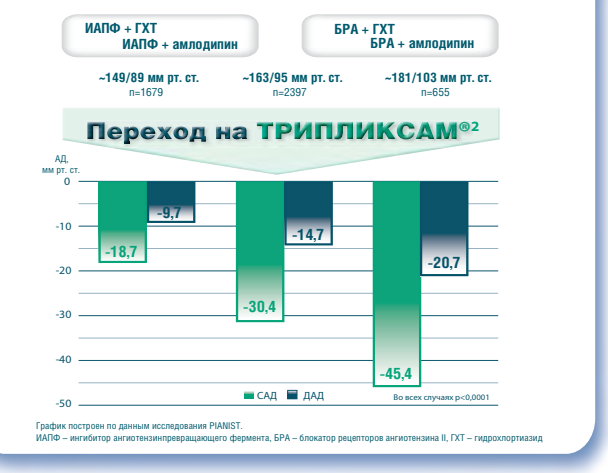


График построен по данным исследования PIANIST.
ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II, ГХТ – гидрохлортиазид

В дополнение уровень АД существенно снизился в сравнении с исходным независимо от количества принимаемых ранее антигипертензивных средств при сокращении показателей на 31,7±15,2/ 15,1±10,2 у ранее не лечившихся пациентов, на 28,1±13,6/ 13,6±9,5 у больных, находившихся на монотерапии, на 27,6±12,5/13,4±8,9 у получавших лечение двумя препаратами и на 28,3±13,8/13,9±9,6 у пациентов, принимавших три или более препарата (для всех изменений p<0,0001).

В подгруппе из 104 пациентов, которым выполняли суточное мониторирование АД – СМАД, **среднесуточное АД на протяжении четырех месяцев лечения снизилось с 147,4±13,8/82,1±11,9 до 122,6±9,1/72,8±7,4 мм рт. ст. (p<0,0001), ЧСС с 73,2±9,9 до 71,1±8,5 уд/мин (p=0,03). Целевое суточное АД было достигнуто в 72,1% случаев.**

При дальнейшем анализе данных с учетом исходной АГ среднесуточное АД снизилось на 18,7±10,0/5,0±12,6 мм рт. ст. при исходной АГ 1-й степени 141,2±6,0/77,7±12,7 (n=19; p=0,02), на 24,9±12,2/9,2±10,4 мм рт. ст. при исходной АГ 2-й степени 146,4±11,3/81,6±10,5 (n=64; p<0,0001) и на 30,0±21,5/13,2±11,7 мм рт. ст. при исходной АГ 3-й степени 155,9±20,7/87,6±13,8 (n=21; p=0,0003). Среднее сокращение ЧСС составило 73,6±6,9 уд/мин при исходной 74,1±8,6 уд/мин (p=0,03), 2,7±11,0 уд/мин при исходной 73,5±10,1 уд/мин (p=0,04) и 1,0±12,9 уд/мин при исходной 71,6±10,6 уд/мин (p=0,7) в 1, 2 и 3-й группах соответственно.

Обсуждение

В открытом обсервационном клиническом исследовании в условиях повседневной практики у пациентов с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском после четырех месяцев лечения тройной комбинацией 10 мг периндоприла, 2,5 мг индапамида и 5 или 10 мг амлодипина было продемонстрировано значительное улучшение контроля АД. Несмотря на трудности, связанные с лечением пациентов группы высокого риска, значительное снижение АД было отмечено уже через один месяц после перехода на комбинацию периндоприла, индапамида и амлодипина. Скорость ответа на лечение через 1 месяц позволяет прогнозировать влияние на долгосрочные неблагоприятные сердечно-сосудистые события и выживаемость. **Это свидетельствует о том, что данная тройная комбинация может приводить к значительным долгосрочным преимуществам лечения.** Более того, существенное снижение вариабельности АД также позволяет предположить улучшение отдаленного прогноза, поскольку колебания АД на протяжении дня, как известно, играют значительную роль в поражении органов-мишеней и повышении сердечно-сосудистого риска. В дополнение к класс-эффектам, периндоприл/индапамид и амлодипин обладают дополнительными преимуществами в улучшении прогноза. Так, ранее было продемонстрировано, что прием комбинации периндоприла с индапамидом ассоциировался с улучшением функции эндотелия сосудов, органов-мишеней и сокращением риска кардиоваскулярных событий. Сочетанное применение периндоприла с амлодипином показало уменьшение жесткости артерий и отражение пульсовой волны, а также снижение вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний, например инсульта или коронарных событий.

Кроме того, в отличие от других ИАПФ или БРА, при использовании периндоприла и индапамида с пролонгированным высвобождением (SR) в исследовании HYVET, фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом в ADVANCE и периндоприла с амлодипином для снижения АД в ASCOT наблюдались дополнительные значительные преимущества в снижении уровня смертности. Важно отметить, что необходимы долгосрочные исследования для подтверждения эффекта в улучшении прогноза, защите органов-мишеней и снижении уровня смертности при применении тройной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина.

Помимо прочего, ожидается хорошая переносимость тройной комбинации изученных препаратов благодаря одновременной направленности на систему РААС и пути выведения натрия. Действительно, такое сочетание механизмов действия сопровождается незначительными побочными реакциями. Так, отмечаются небольшое количество отеков (0,2%), невыраженный кашель (0,08%) и отсутствие изменений концентрации калия. Причиной низкой частоты возникновения кашля также может быть то, что прием периндоприла ассоциируется с низким уровнем возникновения кашля и что 63% пациентов предварительно принимали ИАПФ и поэтому не были чувствительными к возникновению кашля на новой терапии ИАПФ. Более того, невысокая частота нежелательных реакций также, вероятно, демонстрирует хорошо задокументированный профиль с небольшим количеством побочных эффектов у индапамида. В отличие от тиазидных диуретиков, индапамид метаболически нейтрален, поэтому минимально влияет на уровень калия, липидов и профиль глюкозы.

Несмотря на то что в рекомендациях утверждается, что БРА также могут использоваться в тройной комбинации препаратов для ингибирования системы РААС, в ходе метаанализов была показана менее значимая роль БРА по сравнению с ИАПФ в снижении уровня смертности. В объединенном анализе 20 исследований по изучению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (n=158 998) прием ИАПФ ассоциировался с уменьшением количества летальных случаев вследствие всех причин на 10%, тогда как при лечении БРА достоверное снижение риска смертности отмечено не было.

Таким образом, вышеприведенные данные указывают на то, что **у пациентов без противопоказаний к использованию ИАПФ тройную комбинацию с ИАПФ можно рассматривать как лучшую стратегию для длительной терапии по сравнению с лечением на основании БРА. Эту гипотезу поддерживает также недавний субанализ одного из дополнительных исследований по АД исследования ADVANCE, согласно которому при назначении периндоприла/индапамида у пациентов, принимавших БКК перед началом наблюдения, относительный риск смерти снижался на 28%, а риск основных сердечно-сосудистых событий – на 12% (рис. 2).**

Рис. 2. Снижение общей смертности в исследовании ADVANCE CCB при лечении периндоприлом/индапамидом и БКК[3, 4]

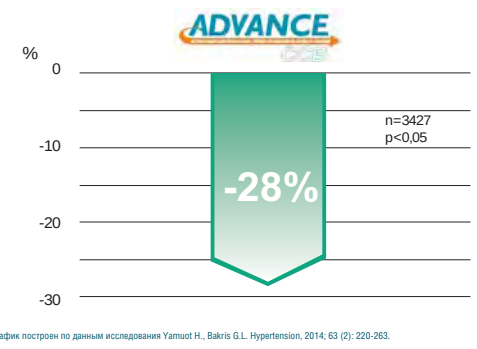


График построен по данным исследования Yamuot H., Bakris G.L. Hypertension, 2014; 63 (2): 220-263.

Выводы

Результаты эффективности и безопасности исследования PIANIST, проведенного в условиях повседневной клинической практики, подтверждают целесообразность разработки фиксированной тройной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина в одной таблетке. Несмотря на то что в исследовании в связи с его дизайном не оценивались долгосрочные результаты лечения, многочисленные клинические данные свидетельствуют о том, что такая тройная комбинация препаратов может оказывать значительное влияние на снижение уровня заболеваемости и смертности.

Литература

1. Toth K., on behalf of the PIANIST Investigators. Am J Cardiovasc Drugs, 2014. В исследовании назначалась фиксированная комбинация 10 мг периндоприла/2,5 мг индапамида + амлодипин в дозах 2,5, 5 и 10 мг.
2. В Украине комбинация периндоприла аргинина/индапамида/амлодипина зарегистрирована под названием Трипликсам. Регистрационное свидетельство № UA/13929/01/02, UA/13931/01/02, UA/13930/01/01, UA/13929/01/01.
3. Yamuot H., Bakris G.L. Hypertension, 2014. Результаты получены в группе пациентов, получавших терапию: периндоприл 4 мг/индапамид 1,25 мг в комбинации с антагонистами кальция.
4. Для каждого из компонентов Трипликсама в исследовании выживания и смертности доказано снижение кардиваскулярного риска: EUROPA, HYVET, VALUE.

Подготовлено по материалам статьи Toth K., on behalf of the PIANIST Investigators. Am J Cardiovasc Drugs, 2014.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

ТРИПЛІКСАМ®

Периндоприлу аргінін / Індапамід / Амлодипін

ІННОВАЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТЕНЗІЇ, НАРОДЖЕНА ДОКАЗАМИ!

EUROPA[1]
EUROPEAN TRIAL ON REDUCTION OF CARDIAC EVENTS WITH PERINDOPRIL IN STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

HYVET[2]
HYPERTENSION IN THE VERY ELDERLY TRIAL

Anglo-Scandinavian ascot[3]
Cardiac Outcomes Trial

ADVANCE[4,5]
ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE: PRETERAX AND DIAMICRON MR CONTROLLED EVALUATION

PROGRESS[6]
PERINDOPRIL PROTECTION AGAINST RECURRENT STROKE STUDY



Реєстраційне посвідчення № UA/13929/01/02, UA/13931/01/02, UA/13930/01/01, UA/13929/01/01. Наказ МОЗ України від 24.09.14.
Код АТС С09В Х01. СКЛАД*: Трипліксам 5 мг/1,25 мг/5 мг (1 таблетка містить периндоприлу аргініну 5 мг, індапаміду 1,25 мг та амлодипіну безилату 6,935 мг; Трипліксам 5 мг/1,25 мг/10 мг (1 таблетка містить периндоприлу аргініну 5 мг, індапаміду 1,25 мг та амлодипіну безилату 13,870 мг; Трипліксам 10 мг/2,5 мг/5 мг (1 таблетка містить периндоприлу аргініну 10 мг, індапаміду 2,5 мг та амлодипіну безилату 6,935 мг; Трипліксам 10 мг/2,5 мг/10 мг (1 таблетка містить периндоприлу аргініну 10 мг, індапаміду 2,5 мг та амлодипіну безилату 13,870 мг. Фармакотерапевтична група. Інгібітори АПФ, інші комбінації. Периндоприл, амлодипін та індапамід. Код АТХ С09В Х01.**ПОКАЗАННЯ*:** Трипліксам показаний для лікування артеріальної гіпертензії пацієнтам, яким необхідно лікування периндоприлом, індапамідом та амлодипіном у дозах, наявних у фіксованій комбінації. **ПРОТИПОКАЗАННЯ*:** пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі та пацієнтам з нелікованою декомпенсованою серцевою недостатністю; ниркова недостатність тяжкого ступеня (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв); ниркова недостатність помірного ступеня (кліренс креатиніну нижче 60 мл/хв) при прийомі препарату Трипліксам, що містить комбінацію діючих речовин у дозах 10 мг/2,5 мг/5 мг або 10 мг/2,5 мг/10 мг; підвищена чутливість до діючих речовин, інших препаратів сульфонілсечовини, похідних дигідропіридину, будь-якого іншого інгібітору АПФ або до будь-яких допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад»; ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі, пов'язаний із попереднім лікуванням інгібіторами АПФ; уроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк; другий чи третій триместр вагітності (див. розділ «Застосування в період вагітності або годування груддю»); печінкова енцефалопатія; тяжке порушення функції печінки; гіпокаліємія; тяжка артеріальна гіпотензія; шок, включаючи кардіогенний шок; обструкція виходу з лівого шлуночка (наприклад стеноз аорти тяжкого ступеня); серцева недостатність з нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда; одночасне призначення з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м2). **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*:** 1 таблетка препарату Трипліксам на добу одноразово, бажано вранці перед їдою. Застосування фіксованої комбінації не передбачене для початкової терапії. За необхідності, дозу фіксованої комбінації Трипліксам можна змінити або може бути рекомендований індивідуальний підбір доз окремо за кожним компонентом. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ*:** Часті: запаморочення, головний біль, парестезії, вертиго, сонливість, порушення зору, дзвін у вухах, пальпітація, приливи, артеріальна гіпотензія (та пов'язані з нею симптоми), кашель, задишка, біль у абдомінальній ділянці живота, запор, діарея, зіпсуття смаку (дисгевзія), диспепсія, нудота, блювання, свербіж, шкірні висипання, макулопапульозні висипання, судоми м'язів, астенія, набряк щиколоток, набряк та підвищена втома. Нечасті:еозинофілія, гіпоглікемія, гіперкаліємія, яка зникає після відміни препарату, гіпонатріємія, безсоння, зміни настрою (включаючи тривогу), порушення настрою, депресія, порушення сну, гіпестезія, тремор, парестезія, непритомність, двоїння, тахікардія, васкуліти, бронхоспазм, риніт, сухість в роті, зміна ритму дефекації, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, реакція гіперчутливості, переважно дерматологічні, у пацієнтів, які мають схильність до алергічних та астматичних реакцій, алопеція, пурпура, знебарвлення шкіри, гіпергідроз, екзантема, реакції фотосенсибілізації, пемфігоїд, артралгія, міалгія, біль в спині, порушення сечовипускання, ніктурія, часте сечовипускання, ниркова недостатність, еректильна дисфункція, гінекомастія, біль, біль у грудній клітці, нездужання, периферичні набряки, гіпертермія, збільшення/зменшення маси тіла, підвищення рівня сечовини у крові, підвищення рівня креатиніну в крові, падіння. Рідко:сплутаність свідомості, підвищення рівня білірубіну у крові, підвищення рівня печінкових ферментів. Дуже рідко:агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, зниження рівня гемоглобіну та гематокриту, лейкопенія, нейтропенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, алергічні реакції, гіперглікемія, гіперкальціємія, гіпертонія, периферична нейропатія, стенокардія, аритмія (в тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія та фібриляція передсердь), інфаркт міокарда може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів високого ризику, інсульт може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів високого ризику, еозинофільна пневмонія, гіперплазія ясен, панкреатит, гастрит, гепатит, жовтяниця, порушення функції печінки, мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, набряк Квінке, гостра ниркова недостатність. Частота невідома: зниження рівня калію з гіпокаліємією, зокрема серйозною у пацієнтів високого ризику, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (torsade de pointes), яка може бути летальною, за наявності печінкової недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії, можливе посилення прояву наявного гострого системного червоного вовчака, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, підвищення рівня глюкози в крові, підвищення рівня сечової кислоти в крові. **ПЕРЕДОЗУВАННЯ*. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ*:** Периндоприл – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (інгібітор АПФ), АПФ перетворює ангіотензин I в ангіотензин II. Індапамід є сульфонамідним похідним з індоловим кільцем, споріднений фармакологічно з тіазидними діуретинами. Амлодипін є інгібітором потоку іонів кальцію, що належить до групи дигідропіридинів (блокатор повільних кальцієвих каналів або антагоніст іонів кальцію) та блокує трансмембранний потік іонів кальцію до клітин гладких м'язів міокарда й судин. **УМОВИ ВІДПУСКУ:** за рецептом. **УПАКОВКА*:** по 30 таблеток у контейнері для таблеток; по 1 або по 3 контейнери для таблеток у коробці з картону. **ЗАЯВНИК:** ЛЄ ЛАБОРАТУАР СЕРВ'Є, Франція/LES LABORATOIRES. Представництво «Лє Лабораторатуар Серв'є» в Україні. Тел.: (044)490-34-41, факс: (044)490-34-40.

1. Fox K.; EUROPA Investigators. The EUROPA study. Lancet. 2003; 362: 782-788. 2. Beckett N.S., et HYVET study Group. N Enge J Med. 2008; 358: 1887-1898. 3. Dolan E et al; on behalf of the ASCOT Investigators. J Hypertens. 2009,27:876–885. 4. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, et al. Lancet. 2007:370:829-840 . 5. Yamout H., Bakris G.L.. Hypertension. 2014; 63 (2): 220-263. 6. PROGRESS Collabolaborative Group. Lancet 2001.358:1033-1041.

Відповідно до інструкції для медичного застосування препарату Трипліксам: «Трипліксам® - це комбінація трьох антигіпертензивних компонентів, механізм дії яких доповнює один одного, для контролю артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією». Кожен з компонентів Трипліксама в дослідженнях по виживанню і смертності довів зниження кардіоваскулярного ризику. У дослідженнях використовувався периндоприл тертбутіламін в дозах еквівалентних периндоприлу аргініну 5-10 мг. Біоеквівалентність оригінального периндоприлу аргініну 5-10 мг і оригінального периндоприлу тертбутіламіна 4-8 мг доведена, представлена і затверджена в процесі реєстрації.

Інформація призначена для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я та фармацевтичним працівникам

SERVIER

Серв'є Україна: Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24.
Тел. (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40

Для додаткової інформації відвідайте сайт
www.servier.ua

Консенсус експертів «Роль та місце інноваційного прямого перорального антикоагулянта ривароксабану в лікуванні та профілактиці тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії»

10 грудня 2014 р.

Робоча група:

Модератор – Чернуха Лариса Михайлівна, провідний науковий співробітник Національного інституту хірургії і трансплантології ім. О.О. Шалімова, д.м.н., віце-президент Асоціації ангіологів та судинних хірургів України.
– **Васильєва Л.І.** (Дніпропетровськ), доцент кафедри госпітальної терапії № 2 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», к.м.н.
– **Герасименко С.І.** (Київ), керівник відділу захворювань суглобів у дорослих, заступник директора з науково-лікувальної роботи Інституту травматології і ортопедії НАМН України, д.м.н., професор
– **Гудз І.М.** (Івано-Франківськ), завідувач кафедри загальної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету, д.м.н., професор.
– **Коваленко В.М.** (Київ), академік НАМН України, Президент Асоціації кардіологів України, директор ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, д.м.н., професор
– **Косей Н.В.** (Київ), головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», д.м.н.
– **Лутай Я.М.** (Київ), старший науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, к.м.н.
– **Медведь В.І.** (Київ), член-кореспондент НАМН України, завідувач відділення внутрішньої патології вагітних ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», д.м.н., професор
– **Мішалов В.Г.** (Київ), науковий керівник міського центру хірургії, завідувач кафедри хірургії № 4 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, д.м.н., професор
– **Міщенко Т.С.** (Харків), академік Академії наук вищої освіти України, керівник відділу судинної патології головного мозку ДУ «Інститут неврології, психіатрії і наркології НАМН України», д.м.н., професор
– **Нікульніков П.І.** (Київ), завідувач відділення хірургії магістральних судин Національного інституту хірургії і трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України, д.м.н., професор
– **Пархоменко О.М.** (Київ), член-кореспондент НАМН України, керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, д.м.н., професор
– **Полулях М.В.** (Київ), головний науковий співробітник відділу захворювань суглобів у дорослих Інституту травматології і ортопедії НАМН України, д.м.н., професор
– **Скупий О.М.** (Вінниця), завідувач відділення судинної хірургії Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, к.м.н.
– **Татарчук Т.Ф.** (Київ), член-кореспондент НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», д.м.н., професор
– **Чешук В.Є.** (Київ), головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», д.м.н., професор
– **Ячник А.І.** (Київ), головний науковий співробітник клініко-функціонального відділення ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», д.м.н., професор.

1. Вступ

Венозний тромбоемболізм (ВТЕ) – мультидисциплінарна проблема, у вирішенні якої беруть участь лікарі різного профілю, тому спільне розуміння медичної проблеми, руху пацієнтів, ведення пацієнтів з тромбоемболізмом, що базується на нових даних доказової медицини, є надзвичайно актуальним в Україні.

Протягом останніх років була напрацьована нова доказова база щодо лікування хворих з ВТЕ, що у свою чергу зумовило необхідність перегляду підходів до лікування ВТЕ. В Україні з метою зменшення смертності та частоти інвалідності внаслідок тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) впроваджується «Уніфікований клінічний протокол екстреної медичної допомоги – Тромбоемболія легеневої артерії» (Наказ Міністерства охорони здоров'я № 34 від 15.01.2014 р.), який регламентує організацію та надання екстреної медичної допомоги пацієнтам з цим надзвичайно загрозливим для життя захворюванням на догоспітальному етапі. Вищезгаданий Протокол призначений для лікарів, фельдшерів медицини невідкладних станів та лікарів бригад екстреної медичної допомоги. На думку робочої групи, вкрай важливим є продовження роботи зі створення спадкоємної системи надання медичної допомоги на наступних – госпітальному та амбулаторному етапах лікування. Обов'язковими кроками на цьому шляху є створення сучасних рекомендацій, настанов і протоколів лікування, які будуть обов'язковими для виконання на місцях лікарями різних спеціальностей: від сімейних та лікарів загальної практики, терапевтів, кардіологів, пульмонологів, ортопедів-травматологів, акушерів-гінекологів, хірургів, лікарів відділення невідкладних станів та інтенсивної терапії до танатологів і судових експертів. До робочої групи входили експерти різного профілю з різних регіонів країни, що дало змогу отримати науковий консенсус щодо вищезазначених питань.

2. Визначення

ВТЕ – поняття, що об'єднує тромбоз глибоких вен (ТГВ) та ТЕЛА. Було також прийнято пропозицію до поняття ВТЕ включити тромбофлебіт поверхневих вен.

3. Актуальність проблеми та епідеміологія ВТЕ

ТГВ і ТЕЛА – це серйозні медичні проблеми, які можуть мати загрозливі наслідки для здоров'я та життя. Гостра ТЕЛА часто є летальною. У США та Європі щороку ВТЕ виявляють з частотою майже 160 на 100 тис. населення. Причиною ВТЕ у 18,6% пацієнтів є рак, у 34,1% наявні загальні фактори ризику, у 47,2% причину встановити не вдається. Поширеність ВТЕ має тенденцію до зростання. Якщо у 2006 р. у США було зареєстровано 0,95 млн випадків ВТЕ, то у 2050 році очікується 1,82 млн. В Україні статистика ТЕЛА відсутня через низку причин, однією з яких є недостатня діагностика. Ймовірна кількість випадків ТЕЛА в Україні становить 120-130 тис. на рік та наближається до частоти інсультів. Тому дуже важливо привернути увагу фахівців різних спеціальностей до цієї проблеми.

Погіршувати якість життя та підвищувати затрати на лікування може також часто недооцінювана посттромботична хронічна хвороба вен, а також легенева гіпертензія.

У зв'язку з високою частотою ВТЕ, що призводить до інвалідизації пацієнтів та навіть смерті, а також з огляду на тенденцію до зростання поширеності ВТЕ проблема ефективного лікування та профілактики є надзвичайно актуальною у світі та в Україні.

4. Етіологія і фактори ризику

Згідно з тріадою Вірхова факторами, що зумовлюють розвиток ВТЕ, є венозний стаз, порушення зсідання крові та зміни ендотелію судин. Сьогодні вони настільки ж актуальні, як були постульовані у XIX ст. Основними клінічними чинниками, що збільшують схильність до захворювання, є іммобілізація, травма, хірургічне втручання, злоякісна пухлина та тромбоз вен в анамнезі. Є ще такі додаткові фактори ризику як вік, ожиріння, тяжка інфекція, післяпологовий період, варикозне розширення вен, зневоднення та гормонотерапія. Перелічені фактори мають особливе значення, якщо вони наявні на тлі тромбофілії.

5. Діагностика ТГВ (рис. 1) та ТЕЛА

Складність вирішення медичної проблеми значною мірою зумовлена труднощами діагностики. У багатьох хворих перебіг ТГВ і ТЕЛА протягом більш-менш тривалого часу безсимптомний. У момент виникнення масивної ТЕЛА, що реально загрожує життю хворих, клінічні ознаки ТГВ нижніх кінцівок відсутні майже у 50% з них.

На базі оцінки ризику ранньої смертності, пов'язаної з ТЕЛА (що визначається як госпітальна смертність або смертність впродовж 30 днів), розроблено клінічну класифікацію тяжкості епізоду гострої ТЕЛА. Така стратифікація, що має важливе значення як для діагностичних, так і для терапевтичних стратегій, виходить з даних

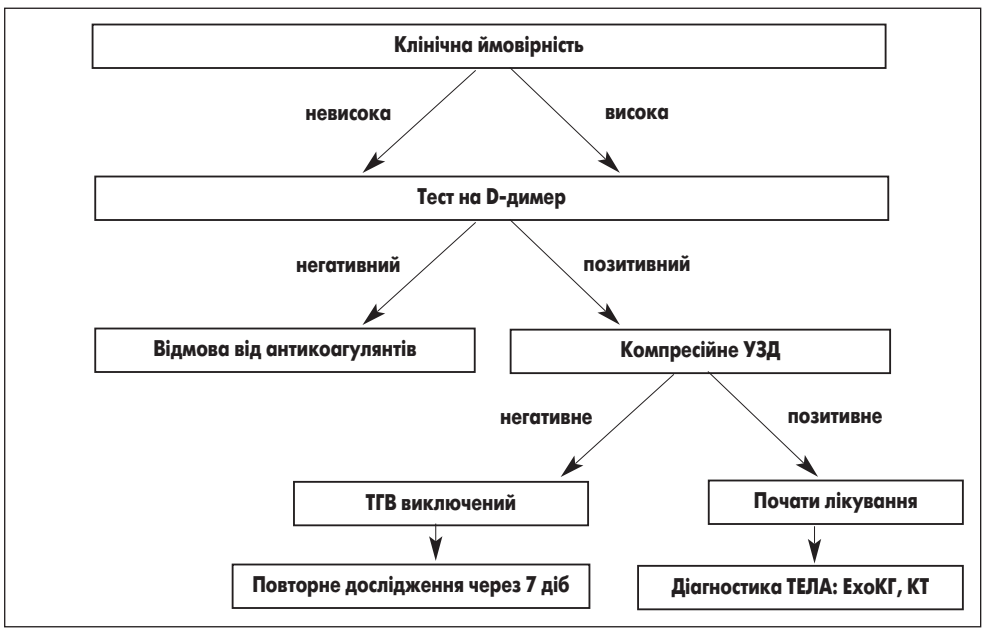


Рис. 1. Схема діагностичного алгоритму ТГВ

Таблиця. 1. Класифікація пацієнтів з гострою ТЕЛА, виходячи з ризику ранньої смертності

Ризик ранньої смертності		Параметри ризику та шкали			
		Шок або гіпотензія	PESI клас III-V або sPESI >1[a]	Ознаки дисфункції ПШ за даними візуалізаційних обстежень[b]	Серцеві лабораторні біомаркери[c]
Високий		+	(+)[d]	+	(+)[d]
Середній	Середньо-високий	–	+	Обидва позитивні	
	Середньо-низький	–	+	Один (або жоден не) позитивний[e]	
Низький		–	–	Оцінка не обов'язкова; якщо проводиться, обидва показники негативні	

Примітки: PESI – індекс тяжкості ТЕЛА; ПШ – правий шлуночок; sPESI – спрощений індекс тяжкості ТЕЛА.
[a]PESI III-V класів вказує на те, що ризик 30-денної смертності перебуває в діапазоні від помірного до дуже високого; sPESI ≥1 бала вказує на високий ризик 30-денної смертності.
[b]Ехокардіографічні критерії дисфункції ПШ включають розширення ПШ та/або збільшення кінцеводіастолічного діаметра порівняно з діаметром лівого шлуночка – ЛШ (в більшості досліджень максимальне значення становило 0,9 або 1,0); гіпокінезію вільної стінки ПШ; збільшення швидкості потоку трикуспідальної регургітації або комбінацію згаданих параметрів. Під час проведення комп'ютерної томографічної (КТ) ангіографії (чотирьохкамерний зріз серця) дисфункція ПШ визначається як збільшення кінцеводіастолічного діаметра ПШ порівняно з діаметром ЛШ з межовим значенням 0,9 або 1,0).
[c]Маркери ураження міокарда (підвищений рівень серцевого тропоніну I чи T в плазмі) або серцева недостатність унаслідок дисфункції ПШ (підвищення концентрації натрійуретичного пептиду в плазмі).
[d]У пацієнтів з гіпотензією чи шоком вважається недоцільним проведення ані розрахунку за шкалою PESI (або sPESI), ані лабораторних аналізів.
[e]Пацієнти, що мають клас I-III за PESI або 0 за sPESI та підвищений рівень серцевих біомаркерів, або ознаки дисфункції ПШ за даними візуалізаційних обстежень, мають також бути віднесені до категорії хворих із середньо-низьким ступенем ризику. Це може застосовуватися в ситуаціях, коли результати візуалізаційних обстежень чи аналізів на біомаркери отримують до розрахунку індексу клінічної тяжкості.

Таблиця 2. Оригінальна та спрощена версії PESI

Параметр	Оригінальна версія	Спрощена версія
Вік	Вік у роках	1 бал (якщо вік >80 років)
Чоловіча стать	+10 балів	–
Рак	+30 балів	1 бал
Хронічна серцева недостатність	+10 балів	1 бал
Хронічне захворювання легень	+10 балів	
Частота пульсу ≥110 уд/хв	+20 балів	1 бал
Систолічний тиск крові <100 мм рт. ст.	+30 балів	1 бал
Частота дихання >30 вдихів за хвилину	+ 20 балів	–
Температура <36°C	+20 балів	–
Зміна психічного стану	+60 балів	–
Насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем <90%	+20 балів	1 бал
	Рівні ризику[a]	
	Клас I: ≤65 балів дуже низький ризик смертності впродовж 30 днів (0-1,6%)	0 балів = 30-денний ризик смертності 1% (95% довірчий інтервал 0,0-2,1)
	Клас II: 66-85 балів низький ризик смертності (1,7-3,5%)	
	Клас III: 86-105 балів помірний ризик смертності (3,2-7,1%)	
	Клас IV: 106-125 балів високий ризик смертності (4,0-11,4%)	≥1 бала = 30-денний ризик смертності 10,9% (95% ДІ 8,5-13,2)
	Клас V: >125 балів дуже високий ризик смертності (10,0-24,5%)	

[a]Виходячи із суми балів.

про клінічний стан пацієнта на момент оцінювання. При цьому ТЕЛА високого ризику ранньої смерті (масивна) підозрюється чи підтверджується за наявності шоку чи стійкої артеріальної гіпотензії, а ТЕЛА невисокого ризику ранньої смерті (середнього чи низького) – за відсутності згаданих факторів (табл. 1, 2).

Клінічні ознаки та симптоми ТЕЛА не є специфічними, внаслідок чого своєчасна діагностика цього захворювання часто ускладнюється. Якщо в окремого пацієнта клінічні прояви викликають підозри щодо розвитку ТЕЛА, необхідно негайно провести додаткове обстеження. У більшості пацієнтів підозри щодо ТЕЛА виникають за наявності ядухи, болю у грудях, передсинкопального чи синкопального стану та/або кровохаркання.

Діагностичний алгоритм ТЕЛА залежить від наявності шоку чи гіпотензії. Гіпотензія визначається при систолічному тиску крові <90 мм рт. ст. або при зниженні систолічного тиску на ≥40 мм рт. ст. протягом більше як на 15 хв, крім випадків, коли причиною є вперше виявлена аритмія, гіповолемія чи сепсис.

Стратегія лікування гострої ТЕЛА залежить від результатів оцінки ризику ранньої смерті (рис. 2).

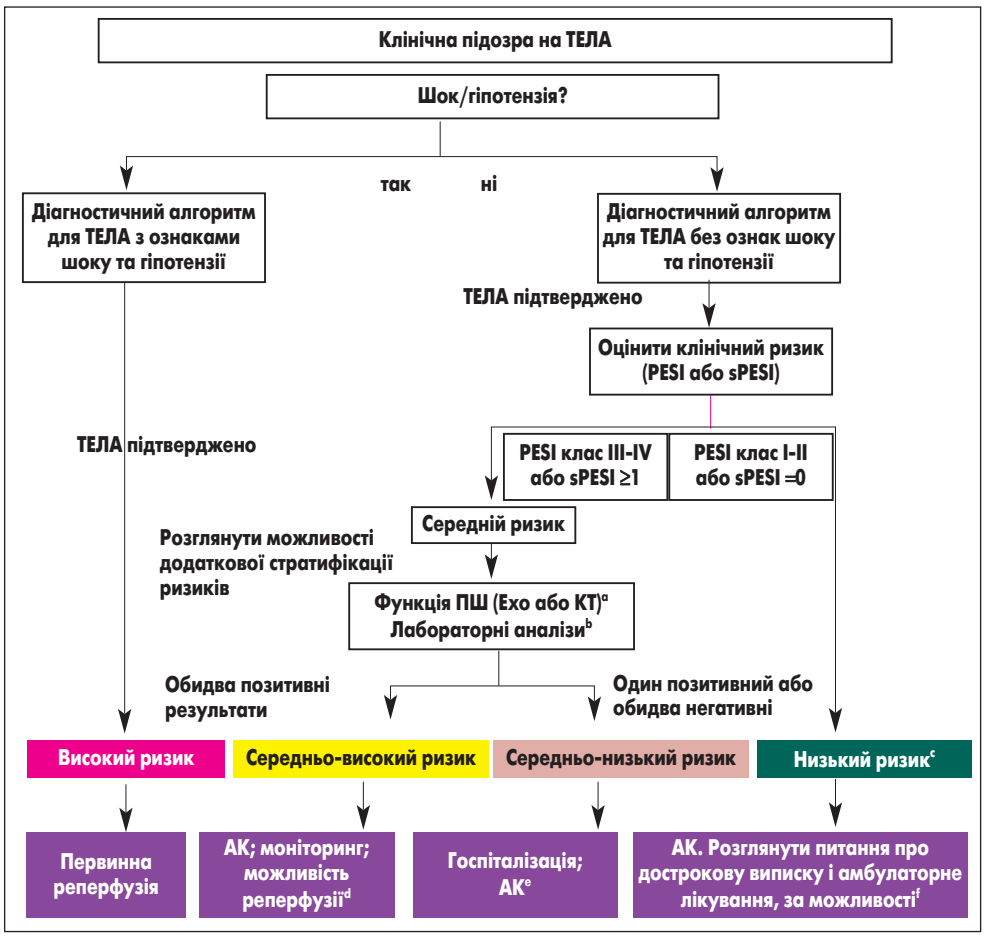


Рис. 2. Стратегії лікування при гострій ТЕЛА залежно від наявних ризиків

Примітки: АК – антикоагуляція; КТ – комп'ютерна томографічна легенева ангіографія.
[a]Якщо під час діагностики ТЕЛА вже було проведено ехокардіографію і виявлено дисфункцію ПШ або якщо вже здійснювалася КТ з діагностичною метою, яка показала збільшення ПШ (співвідношення ПШ/ЛШ ≥0,9), слід виконати тест на серцеві тропоніни, крім випадків, коли первинна реперфузія не розглядається як варіант лікування (наприклад, за наявності тяжких супутніх захворювань або обмеженої прогнозованої тривалості життя пацієнта).
[b]Маркери ураження міокарда (приміром, збільшення рівня серцевого тропоніну I або T у плазмі) або серцева недостатність унаслідок дисфункції ПШ (підвищення концентрації натрійуретичного пептиду в плазмі). Якщо під час первинної діагностики (з приводу болю в грудях) вже проводилися лабораторні аналізи на визначення рівня серцевих біомаркерів і їх результати виявилися позитивними, слід розглянути можливість проведення ехокардіограми з метою оцінки функції ПШ або виконати (повторне) визначення розміру ПШ за допомогою КТ.
[c]Пацієнти з класом I-II за PESI або нульовим балом за sPESI та збільшеним рівнем серцевих біомаркерів, або ознаками дисфункції ПШ за даними візуалізаційних обстежень також належать до категорії хворих із середньо-низьким ступенем ризику. Це може бути корисним у ситуаціях, коли дані візуалізаційних обстежень або результати тестів на біомаркери стають відомі раніше, ніж проводиться розрахунок індексу клінічної тяжкості. Такі пацієнти навряд чи підходять для лікування в амбулаторних умовах.
[d]Тромболізис одразу при появі клінічних ознак гемодинамічної декомпенсації; як альтернатива системному тромболізису можуть розглядатися хірургічна емболектомія з легеневої артерії або лікування за допомогою черезшкірного катетера, особливо за наявності високого ризику розвитку кровотеч.
[e]У пацієнтів з підтвердженою ТЕЛА та позитивними результатами тесту на тропоніни, навіть за відсутності ознак дисфункції ПШ на ехокардіографії або КТ, слід розглянути можливість проведення моніторингу стану.
[f]Спрощена версія PESI не була валідована в проспективних дослідженнях з амбулаторного лікування; у двох неконтрольованих (нерандомізованих) дослідженнях.

6. Місце ривароксабану в лікуванні пацієнтів з ТГВ

З 2011 р. в Україні накопичено досвід застосування пероральної монотерапії ривароксабаном (прямий інгібітор фактора Xa) для лікування ТГВ та профілактики рецидиву ВТЕ. Особливістю застосування ривароксабану є те, що лікування як ТГВ, так і ТЕЛА без шоку та гіпотензії може починатися як з першого дня, так і після короткого курсу парентеральних антикоагулянтів.

Згідно з результатами дослідження EINSTEIN DVT монотерапія ривароксабаном продемонструвала як мінімум таку саму ефективність, як і комбінована терапія порівняння (низькомолекулярний гепарин + антагоніст вітаміну К – НМГ+АВК), але при цьому ривароксабан на 33% ефективніше, ніж еноксапарин/АВК, знижує сукупний ризик рецидивів ВТЕ та великих кровотеч.

Схема монотерапії ривароксабаном: таблетка 15 мг 2 рази на добу протягом першого 21 дня з подальшим продовженням застосування таблеток 20 мг 1 раз на добу тривало (тривалість залежить від оцінки ризику рецидиву). Таким чином, більш інтенсивний режим антикоагулянтної терапії є доцільним протягом періоду найвищого ризику рецидиву ВТЕ, а режим 20 мг один раз на добу для тривалого використання є найбільш ефективним та безпечним згідно з даними пошукових досліджень II фази. Крім того, на відміну від АВК, завдяки широкому терапевтичному вікну, передбачуваній фармакокінетиці і практично відсутній взаємодії з іншими препаратами та продуктами харчування ривароксабан не потребує рутинного моніторингу параметрів згортання крові, що має важливе значення при тривалому застосуванні. Таблетки 15 мг і 20 мг слід вживати під час їжі, оскільки це забезпечує практично 100% біодоступність препарату (можна порівняти з біодоступністю при парентеральному введенні).

Перевагою лікування ривароксабаном є простота клінічного застосування та відсутність необхідності моніторингу параметрів згортання крові. Проте в період переходу з АВК на ривароксабан і навпаки є необхідним моніторинг міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Схема переходу з антагоніста вітаміну К на ривароксабан

У пацієнтів, які проходять лікування ТГВ/ТЕЛА та яким проводять профілактику їх повторного виникнення, терапія АВК має бути припинена, а застосування ривароксабану слід починати при досягненні показника МНВ ≤2,0.

Після прийому ривароксабану значення МНВ будуть хибно підвищеними. Визначення МНВ не є валідованим методом для оцінки антикоагулянтної активності ривароксабану, тому значення МНВ не слід використовувати у разі застосування ривароксабану.

Схема переходу з ривароксабану на антагоніст вітаміну К

Існує небезпека недостатнього рівня антикоагуляції у період переходу з ривароксабану на АВК. Так само, як і під час будь-якого переходу на альтернативний антикоагулянт, у цьому випадку має бути забезпечена безперервна адекватна антикоагуляція. Слід враховувати, що ривароксабан може сприяти підвищенню МНВ (хибно підвищене МНВ), тому визначати МНВ можна не раніше, ніж через 24 год після прийому останньої дози ривароксабану.

Продовження на стор. 36.

Консенсус експертів «Роль та місце інноваційного прямого перорального антикоагулянта ривароксабану в лікуванні та профілактиці тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії»

Продовження. Початок на стор. 34.

У разі переходу з ривароксабану на АВК останній слід починати приймати одночасно з ривароксабаном і продовжувати одночасний прийом, доки показник МНВ не становитиме ≥2. У подальшому дозування АВК коригується залежно від значення МНВ. Поки пацієнт одночасно застосовує ривароксабан та АВК, МНВ слід визначати не раніше ніж через 24 год після прийому останньої дози ривароксабану (перед прийомом наступної дози ривароксабану). Після досягнення значення МНВ ≥2 необхідно припинити прийом ривароксабану і продовжувати приймати лише АВК.

7. Місце ривароксабану в лікуванні пацієнтів з рецидивом ТГВ

Ефективність ривароксабану для профілактики рецидиву ВТЕ порівняно з плацебо було доведено в дослідженні EINSTEIN EXTENSION за участю пацієнтів, які пройшли курс антикоагулянтної терапії з приводу ВТЕ протягом 6-12 міс. Хворі були рандомізовані таким чином: 602 пацієнти у групі ривароксабану та 594 у групі плацебо. Тривалість прийому ривароксабану або плацебо в дослідженні становила 6 або 12 міс. Ривароксабан продемонстрував вищу ефективність при довготривалому прийомі – 8 рецидивів ВТЕ у групі ривароксабану (1,3%), проти 42 рецидивів у групі плацебо (7,1%); відношення ризику 0,18; 95 % ДІ від 0,09 до 0,39; p<0,001. Отже, відносне зниження ризику рецидиву ВТЕ у групі ривароксабану становило 82%. Частота великих кровотеч у групі ривароксабану становила 0,7%; у групі плацебо великих кровотеч не зареєстровано. Кількість невеликих клінічно значущих кровотеч становила 1,2% у групі плацебо і 5,4% у групі ривароксабану. Найбільша кількість таких кровотеч була зі слизових оболонок, і більшість пацієнтів (81%) продовжили прийом препарату. Результати цього дослідження пояснюють необхідність продовженої профілактики рецидиву ТГВ у більшості випадків.

Згідно з результатами дослідження EINSTEIN EXTENSION продовження антикоагулянтної терапії ривароксабаном додатково на 6-12 міс після закінчення стандартного курсу лікування знижувало ризик рецидиву ВТЕ на 82%.

Рекомендована доза ривароксабану для тривалого прийому становить 20 мг один раз на добу.

8. Місце ривароксабану в лікуванні пацієнтів з ТЕЛА

Єдиним рандомізованим багатоцентровим клінічним випробуванням інноваційних пероральних антикоагулянтів, у якому цілеспрямовано спостерігали за пацієнтами з гострою ТЕЛА, було дослідження EINSTEIN PE. Ривароксабан для лікування гострої ТЕЛА був так само ефективним, як і терапія еноксапарином/АВК, а ризик великих кровотеч у групі ривароксабану був на 51% нижчим (частота немасивних клінічно значущих кровотеч була приблизно однаковою в обох групах).

Ривароксабан рекомендований для лікування ТЕЛА без ознак шоку та гіпотензії. Застосування ривароксабану у пацієнтів з ТЕЛА низького ризику дозволяє з першого дня лікувати пацієнтів амбулаторно. Призначати монотерапію ривароксабаном слід за схемою: таблетки 15 мг 2 рази на добу протягом першого 21 дня з подальшим продовженням застосування таблеток 20 мг 1 раз на добу тривало. Ривароксабан діє швидко; максимальна концентрація (C_{max}) досягається через 2-4 год після прийому таблетки. Лікування гострої ТЕЛА ривароксабаном у пацієнтів зі стабільною гемодинамікою можна починати як з першого дня, так і після курсу парентеральних антикоагулянтів.

Мінімальна тривалість антикоагулянтної терапії у разі ризику ВТЕ, що минув, становить 3 міс. Якщо ризик розвитку ВТЕ залишається високим, необхідна подовжена антикоагулянтна терапія з періодичною оцінкою співвідношення користі від профілактики рецидиву тромбоемболії і ризику виникнення кровотечі. Протягом амбулаторного лікування необхідно один раз на два місяці контролювати показники функції нирок; щомісяця уточнювати наявність синців на тілі та невеликих кровотеч (носових і гемороїдальних), особливо в осіб похилого віку та осіб, що схильні до падінь. Обов'язковим є уточнення, по-перше, того, чи дотримується хворий призначеної схеми лікування; по-друге, чи не відбулося змін у використанні супутніх ліків. У разі необхідності лікар повинен розглянути питання про зменшення дози ривароксабану та переглянути супутню терапію.

Згідно з думкою робочої групи для оцінки тривалості антикоагулянтної терапії також рекомендується більш широке застосування D-димера, а саме після проходження курсу антикоагулянтної терапії, коли вирішується питання про її припинення, рекомендується провести повторний тест на D-димер та ультразвукове сканування судин нижніх кінцівок.

9. Місце ривароксабану в лікуванні пацієнтів з ТГВ із злоякісними пухлинами

У дослідженнях EINSTEIN DVT та EINSTEIN PE серед 8821 пацієнта з тромбоемболізмом 655 мали активну злоякісну пухлину. Об'єднаний аналіз підгрупи таких пацієнтів продемонстрував, що ривароксабан був так само ефективним, як і еноксапарин/АВК (рецидив ВТЕ у групі ривароксабану – 5%, у групі еноксапарин/АВК – 7%, співвідношення ризиків – 0,67; ДІ 0,35-1,30). На тлі прийому ривароксабану кількість масивних кровотеч була суттєво нижчою (2% у групі ривароксабану, 5% у групі еноксапарину/АВК, співвідношення ризиків – 0,42; ДІ 0,18-0,99). Суттєвої різниці в частоті клінічно значущих кровотеч не було (14% у групі ривароксабану, 16% у групі еноксапарину/АВК, співвідношення ризиків – 0,80, ДІ 0,54-1,20). Сумарна частота рецидивів ВТЕ та великих кровотеч у цій групі пацієнтів становила 7% у групі ривароксабану та 13% у групі еноксапарину/АВК (співвідношення ризиків – 0,54, ДІ 0,33-0,90). Тобто на тлі терапії ривароксабаном у онкологічних хворих сукупний ризик ВТЕ та великих кровотеч був на 46% нижчим порівняно з еноксапарином/АВК. Актуальними є подальші дослідження застосування ривароксабану у онкологічних хворих.

У пацієнтів з ТГВ та злоякісними пухлинами препаратами першого вибору є НМГ. Проте відомо, що НМГ складно використовувати для тривалого лікування ТГВ у онкохворих через низку причин, у тому числі через необхідність регулярних ін'єкцій, від яких пацієнти, хворі на рак, можуть відмовлятися. Таким чином, на думку робочої групи, ривароксабан може розглядатися як альтернатива в тому випадку, коли лікар замість довготривалого лікування НМГ призначає короткий курс НМГ з переходом на АВК. Проте важливо враховувати, що ривароксабан не може призначатися хворим зі злоякісними пухлинами з високим ризиком кровотеч.

10. Тривалість антикоагулянтної терапії ривароксабаном

Тривалість лікування ривароксабаном визначають індивідуально після ретельної оцінки користі від застосування та потенційного ризику розвитку кровотеч. Рішення про призначення короткострокової терапії (принаймні протягом 3 міс) приймається, виходячи з наявності транзиторних факторів ризику (наприклад, нещодавно перенесена операція, травма, іммобілізація), а стосовно довгострокової – на підставі наявності стійких факторів ризику або ідіопатичного ТГВ чи ТЕЛА (табл. 3).

Таблиця 3. Тривалість вторинної профілактики ВТЕ

ВТЕ	Тривалість профілактики, міс
Перший тромбоемболічний епізод: **• за наявності тимчасового фактора ризику**	**3**
• ідіопатичний чи тромбофілія	**6-12**
• антифосфоліпідний синдром чи тромбофілія з декількома порушеннями системи згортання	**12**
Рецидивуюча тромбоемболія або активне пухлинне захворювання	**Необмежена**

11. Місце ривароксабану в ортопедії і травматології

У двох дослідженнях (RECORD1 і RECORD2) порівнювали ривароксабан з еноксапарином у пацієнтів, які були прооперовані з приводу тотального заміщення кульшового суглоба. У дослідженні RECORD1 (n=4541) обидві схеми профілактики призначалися на період від 31 до 39 днів, ривароксабан – 10 мг на добу з першого дня після операції, еноксапарин – 40 мг на добу, починаючи за день до операції. Частота всіх випадків ВТЕ становила 3,7% у групі еноксапарину та 1,1% у групі ривароксабану (зниження відносного ризику – 70%; p<0,001). Частота тяжкого ВТЕ знизилася з 2,0% у групі еноксапарину до 0,2% у групі ривароксабану (зниження відносного ризику – 88%; p<0,001). Частота великих та невеликих клінічно значущих кровотеч становила 2,5% у групі еноксапарину та 3,2% у групі ривароксабану (статистично несуттєва різниця, p=0,18). Продемонстровано переважаючу ефективність ривароксабану.

У дослідженні RECORD2 (n=2531) вивчали ефективність тривалої тромбопрофілактики ривароксабаном (35 днів) порівняно з коротким курсом еноксапарину (10-14 днів) з подальшим переходом на плацебо. Також було продемонстровано переважаючу ефективність ривароксабану. Частота всіх випадків ВТЕ становила 9,3% у групі еноксапарину та 2% у групі ривароксабану (зниження відносного ризику – 79%; p<0,001). Частота великих та невеликих клінічно значущих кровотеч становила 2,8% у групі еноксапарину та 3,3% у групі ривароксабану, без статистично достовірної різниці.

У двох дослідженнях (RECORD3 і RECORD4), у яких порівнювали ривароксабан з еноксапарином у пацієнтів після операції тотального заміщення колінного суглоба (ТЗКС), було доведено переважаючу ефективність ривароксабану порівняно з еноксапарином за співставного профілю безпеки.

У дослідженні RECORD3 (n=2531) обидві схеми профілактики призначалися на період від 10 до 14 днів. Основну кінцеву точку (всі випадки ВТЕ) зафіксовано у 18,9% пацієнтів у групі еноксапарину і 9,6% у групі ривароксабану (зниження відносного ризику – 49%; p<0,001 для показника «переважає»). Симптомний ВТЕ спостерігався у 2,0% пацієнтів із групи еноксапарину та у 0,7% пацієнтів із групи ривароксабану (зниження відносного ризику 66%; p=0,008). Суттєвої різниці в частоті великих та невеликих клінічно значущих кровотеч в обох групах не виявлено (p=0,77).

У дослідженні RECORD4 (n=3418) порівнювали ефективність та безпеку ривароксабану з північноамериканською схемою введення еноксапарину – 30 мг 2 рази на добу, яка вважається більш ефективною. Частота всіх випадків ВТЕ зменшилася з 10,1% у групі еноксапарину до 6,9% у групі ривароксабану (зниження відносного ризику 31%; p=0,016 для показника «переважає»). Суттєвої різниці в частоті великих та невеликих клінічно значущих кровотеч у двох групах не виявлено (p=0,11).

Таким чином, у групі досліджень RECORD було доведено, що ривароксабан більш ефективно, ніж еноксапарин, знижує ризик ВТЕ у пацієнтів після тотального заміщення кульшового та колінного суглобів.

У міжнародному відкритому обсерваційному неінтервенційному дослідженні в умовах реальної клінічної практики XAMOS порівнювали ефективність тромбопрофілактики ривароксабаном та стандартною терапією (НМГ, НФГ, фондапаринукс, АВК, дабігатран, ацетилсаліцилова кислота) і частоту кровотеч у пацієнтів після великих ортопедичних операцій. У дослідженні взяли участь 17 701 пацієнт із 252 центрів із 37 країн світу, яким виконували великі ортопедичні втручання та проводили тромбопрофілактику. Рішення про вибір антикоагулянтної терапії, дозу та тривалість тромбопрофілактики приймав лікар. 2050 пацієнтам було виконано оперативне втручання з приводу перелому стегна. У групі ривароксабану відносний ризик ВТЕ був достовірно нижчим на 45% без збільшення ризику кровотеч.

Ривароксабан рекомендований для профілактики ВТЕ після оперативних втручань із приводу ендопротезування кульшового чи колінного суглобів у дозі 10 мг 1 раз на добу незалежно від вживання їжі. Першу дозу слід приймати через 6-10 год після операції за умови ефективного гемостазу. Профілактику ВТЕ після великих ортопедичних операцій треба проводити протягом періоду до 35 діб, але необхідно пам'ятати, що тривалість лікування визначається залежно від індивідуального ризику пацієнта.

Пацієнтам, яким виконано хірургічне втручання з приводу переломів нижніх кінцівок, рекомендовано проводити тромбопрофілактику з використанням фондапаринуксу (1А), НМГ (1В), АВК в скоригованій дозі (МНВ 2,0-3,0; в середньому 2,5) (1В), нефракціонованого гепарину (НФГ) у низьких дозах (1В) або ривароксабану (1С).

12. Тромбоз глибоких вен в акушерстві та гінекології

Вагітність, а надто післяпологовий період, значно підвищують ризик розвитку ВТЕ, а ТЕЛА залишається провідною причиною материнських втрат у розвинених країнах.

На думку робочої групи, до Національних рекомендацій слід внести окремий розділ щодо ВТЕ у вагітних і породіль, оскільки діагностика, профілактика та лікування ВТЕ в акушерстві мають істотні особливості. Діагностичне значення D-димера у вагітних низьке, а ультразвукове допплерографічне дослідження судин кінцівок набуває першорядного значення.

Препаратами вибору для лікування і вторинної профілактики ВТЕ у вагітних є НМГ, оскільки вони не проникають через плацентарний бар'єр і не мають тератогенного, ембріо- та фетотоксичного впливу. На сьогодні в Україні протипоказано використання пероральних антикоагулянтів у вагітних жінок. Застосування АВК може бути рекомендовано лише у вагітних жінок зі штучними клапанами серця в період від повних 12 до 37 тижнів. Фондапаринукс і дабігатран під час вагітності протипоказані. Ривароксабан проникає через плаценту, проте його негативний вплив на плід на сьогодні не доведено.

Тромбоемболічні ускладнення в гінекологічній хірургії спостерігаються майже з тією самою частотою, що і в загальній хірургії. До категорії середнього ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень належать вагінальна гістеректомія, лапароскопічні втручання з приводу доброякісних захворювань тривалістю понад 60 хв. Емболізація маткових артерій призводить до стану гіперкоагуляції. Хоча тромбоемболічні ускладнення після емболізації маткових артерій є нечастим явищем (0,2-0,4%), це втручання також відносять до категорії середнього ступеня ризику їх виникнення.

Частота симптоматичної ВТЕ є мінімальною при здійсненні лапароскопічних гінекологічних втручань з приводу доброякісного захворювання тривалістю до 60 хв, кюретажа, операцій на зовнішніх статевих органах, мініінвазивних хірургічних втручань з приводу доброякісних та злоякісних гінекологічних захворювань. Вищезгадані втручання належать до групи низького ризику виникнення ВТЕ.

Як зазначалося вище, відомим додатковим фактором ризику для ВТЕ є естроген, що міститься в комбінованих оральних контрацептивах (КОК). Оцінюючи ризик виникнення ВТЕ у жінок фертильного віку, слід враховувати можливе застосування КОК. У разі планової хірургії у жінок, що приймають КОК, їх застосування рекомендується відмінити за 4-6 тижнів до операції; у випадку екстреної операції необхідно оцінювати ризики.

Замісну гормональну терапію (ЗГТ) слід включити до переліку факторів ризику ВТЕ, здійснюючи оцінку стану пацієнтів для планового чи ургентного втручання. Немає потреби завжди припиняти ЗГТ перед операцією за умови, що буде забезпечена належна тромбопрофілактика, наприклад призначення НМГ. У кожному окремому випадку необхідно співставити ризик післяопераційної ВТЕ зі змінами якості життя, які можуть відбутися внаслідок припинення терапії. Трансдермальна ЗГТ меншою мірою впливає на згортання крові та пов'язана з меншим ризиком розвитку ВТЕ, аніж пероральна ЗГТ.

Лікування ТГВ або ТЕЛА у пацієнток гінекологічного профілю здійснюється за загальними принципами терапії ВТЕ.

13. Венозні тромбози та тромбоемболії в практиці невролога згідно з даними доказової медицини

ВТЕ є частим ускладненням у хворих з мозковим інсультом. Він вважається однією з основних причин внутрішньолікарняної летальності та асоціюється зі збільшенням термінів лікування пацієнтів у стаціонарі та гіршим відновленням. Від 10 до 25% хворих на мозковий інсульт помирають внаслідок ВТЕ, найчастіше в проміжок часу від 2 до 4 тижнів від початку катастрофи.

Вторинна профілактика кардіоемболічного інсульту у хворих після перенесеного інсульту або транзиторної ішемічної атаки (ТІА)

1. Пацієнтам із кардіоемболічними ішемічними інсультами, особливо на фоні фібриляції передсердь, призначають тривале лікування антикоагулянтами (клас рекомендацій I, ступінь доказів А).
2. Не рекомендується призначати комбінацію антикоагулянтів та антиагрегантів на тривалий час, якщо немає спеціальних показань (наприклад, стентування) (клас рекомендацій IIb, ступінь доказів С).
3. Стандартними лікарськими засобами є ривароксабан, дабігатран, апіксабан та варфарин (клас рекомендацій I, ступінь доказів А). Перевагами нових оральних антикоагулянтів (НОАК) порівняно з варфарином є: швидкий початок дії, стабільна фармакодинаміка, низький рівень харчових та лікарських взаємодій, низький рівень геморагічних ускладнень, відсутність потреби постійного контролю МНВ. Завдяки цим перевагам з метою вторинної профілактики мозкового інсульту призначення НОАК слід розглядати в першу чергу для більшості пацієнтів з ФП. Вибір антикоагулянта має бути індивідуальним залежно від факторів ризику, вартості, переносимості, стану функції нирок, переваг пацієнта тощо.
4. Дозу варфарину підбирають індивідуально, під контролем МНВ. МНВ необхідно контролювати регулярно та підтримувати на рівні 2,0-3,0 (клас рекомендацій I, ступінь доказів А).
5. Пацієнтам, які перенесли мозковий інсульт або ТІА з фібриляцією передсердь і не можуть приймати пероральні антикоагулянти, показаний прийом аспірину (клас рекомендацій I, ступінь доказів А). Додавання клопідогрелю до терапії аспірином може бути більш ефективним, ніж монотерапія аспірином (клас рекомендацій IIb, ступінь доказів В).
6. Для більшості пацієнтів з інсультом та фібриляцією передсердь доцільно починати прийом пероральних антикоагулянтів у середньому в період до 14 днів від початку захворювання (клас рекомендацій IIa, ступінь доказів В).
7. За наявності високого ризику геморагічних ускладнень (великі розміри інфаркту мозку, наявність геморагічної трансформації на перших томограмах, неконтрольована гіпертензія та ін.) доцільно почати прийом антикоагулянтів після 14 днів (клас рекомендацій IIa, ступінь доказів В).
8. Хворим з ТІА антикоагулянти призначають одразу після проведення нейровізуалізації та виключення наявності геморагій (клас рекомендацій IIa, ступінь доказів В).

Актуальные вопросы кардиологии и кардиохирургии: мировые стандарты и украинский опыт



11 июня в Институте сердца МЗ Украины состоялась научно-практическая конференция «Актуальные вопросы кардиологии и кардиохирургии», в ходе которой сотрудники учреждения поделились опытом проведения современных хирургических вмешательств и применения современных инвазивных технологий у разных категорий пациентов. Отдельная секция была посвящена медикаментозной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца, острым коронарным синдромом и методам сердечно-сосудистой профилактики.



Генеральный директор Института сердца, главный кардиохирург МЗ Украины, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Борис Михайлович Тодуров сообщил о результатах применения современной технологии декальцификации аортального клапана (АК) при его стенозе.

– Стеноз АК – постоянно прогрессирующее заболевание, характеризующееся утолщением и кальцификацией створок клапана, которые приводят к обструкции путей оттока крови из левого желудочка (ЛЖ), снижению сердечного выброса, развитию сердечной недостаточности и в ряде случаев – к внезапной смерти. Около 50% больных со стенозом АК умирают в течение 2 лет после появления симптомов. Поскольку медикаментозная терапия стеноза АК не оказывает позитивного влияния на течение заболевания, золотым стандартом его лечения является хирургическая операция, которая заключается в замене клапана на механический или биологический протез.

Операции протезирования АК высокоэффективны, однако ассоциируются с большим количеством осложнений (кровотечения, тромбозы, тромбоэмболии, инфекционный эндокардит, необходимость в повторной операции), что особенно опасно для пациентов пожилого возраста. Для таких больных все большую актуальность приобретают методы хирургического лечения, основанные на клапансохраняющей стратегии, которые сопряжены с меньшими послеоперационными рисками. Методом, позволяющим сохранить АК и восстановить подвижность его створок, является механическая декальцификация АК. Впервые этот метод был описан в 1952 г. Hapken и соавт., однако использовавшаяся ими технология ассоциировалась с высоким риском перфорации створки и высокой частотой рестенозов клапана.

Вторую жизнь метод механической декальцификации АК при его стенозе получил в 1972 г., когда A.H. Brown, P.G. Davies и соавт. применили для обработки АК модифицированный ультразвуковой стоматологический инструмент. Эта методика позволила проводить более эффективную декальцификацию, снизить риск травматизации ткани и перфорации створок АК. Дальнейшее развитие метод ультразвуковой декальцификации АК получил в 1988 г., когда B.P. Mindich, W.E. Freeman и соавт. был накоплен успешный опыт его применения у большой группы пациентов. В дальнейшем была отмечена достаточно высокая частота возникновения рестенозов АК и аортальной регургитации на протяжении двух лет после операции (24 и 37% соответственно; D.M. Cosgrove et al.). В связи с этим подобные вмешательства рекомендовано выполнять пациентам пожилого возраста с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни.

В Институте сердца накоплен большой опыт применения ультразвуковой декальцификации АК при его стенозе, который подтверждает эффективность данного метода в восстановлении подвижности створок клапана и его безопасность у пациентов пожилого возраста.

За период 2014-2015 гг. в Институте сердца была осуществлена ультразвуковая декальцификация АК у 53 пациентов пожилого возраста (63-80 лет); при этом не было зарегистрировано ни одного случая госпитальной летальности. У всех прооперированных больных отмечено улучшение подвижности створок АК, снижение систолического давления на АК (градиент давления уменьшился в среднем с 79,5 до 23,7 мм рт. ст.), уменьшение степени кальциноза, увеличение площади аортального отверстия, повышение индекса AVA.

Опыт, полученный специалистами института, свидетельствует о перспективности метода ультразвуковой декальцификации АК и позволяет надеяться на его распространение в Украине и улучшение результатов лечения кальцинирующего стеноза АК у пожилых пациентов.



Заведующий отделением рентгенэндоваскулярной хирургии и ангиографии Института сердца МЗ Украины Андрей Валерьевич Хохлов рассказал об опыте интервенционного лечения гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) с обструкцией выходного тракта ЛЖ.

– ГКМП наследуется как аутосомно-доминантное заболевание с частотой 50% и встречается у 0,5% пациентов, направляемых на эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). У взрослых ГКМП диагностируется как утолщение стенки ЛЖ более чем 15 мм в одном или нескольких сегментах при обследовании любым методом (ЭхоКГ, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография). Дифференциальную диагностику проводят с рестриктивной ГКМП, болезнью Фабри.

Первым клиническим симптомом ГКМП у детей, подростков, молодых спортсменов нередко является внезапная сердечная смерть во время или после физической нагрузки – ее ежегодный риск при этом заболевании составляет 3%.

К факторам риска внезапной смерти при ГКМП относятся: возраст до 30 лет, неблагополучный семейный анамнез (случаи внезапной смерти у близких родственников), стойкая вентрикулярная или суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия, обмороки в молодом возрасте, брадиаритмия. Пациенты с ГКМП старшего возраста имеют меньший риск внезапной смерти.

Продолжение на стр. 38.

Актуальные вопросы кардиологии и кардиохирургии: мировые стандарты и украинский опыт

Продолжение. Начало на стр. 37.

Симптоматическое лечение ГКМП направлено на уменьшение диастолической дисфункции, гипердинамической функции ЛЖ и устранение нарушений ритма сердца с помощью антагонистов кальция (верапамил), β-блокаторов и антиаритмических препаратов (амиодарон, соталол).

У значительного количества больных ГКМП (с выраженной асимметричной гипертрофией межжелудочковой перегородки и субаортальным градиентом давления в покое ≥50 мм рт. ст.) медикаментозная терапия не позволяет эффективно контролировать симптоматику заболевания, в связи с чем может быть рекомендовано хирургическое лечение. Классическая методика – хирургическая миомэктомия – включает иссечение зоны гипертрофированной межжелудочковой перегородки. Эта методика обеспечивает хороший симптоматический эффект, однако не у всех пациентов возможно ее применение в силу пожилого возраста, наличия сопутствующей патологии или ранее перенесенных операций на сердце.

Альтернативой хирургической миомэктомии является новая технология – транскатетерная алкогольная септальная абляция (ТКАСА) – малоинвазивная процедура, которая выполняется без общей анестезии и искусственного кровообращения и потому сопряжена с меньшими рисками. Эффект этой процедуры по длительности сопоставим с таковым миомэктомии, однако продолжительные исследования не проводились. К настоящему времени в мире выполнено около 5 тыс. этих процедур. ТКАСА может быть методом выбора лечения ГКМП у следующих категорий пациентов: 1) пациенты III или IV функционального класса (ФК) по NYHA, у которых на фоне медикаментозной терапии сохраняется градиент давления >30 мм рт. ст. в состоянии покоя или 60 мм рт. ст. при нагрузках; пациенты II ФК по NYHA, у которых на фоне медикаментозной терапии сохраняется градиент давления 50 мм рт. ст. в покое или 100 мм рт. ст. при нагрузках; 3) пациенты, которым ранее была выполнена миомэктомия или электрокардиостимуляция.

Процедура ТКАСА характеризуется высокой эффективностью, низкой травматичностью и коротким госпитальным периодом. В Институте сердца МЗ Украины накоплен опыт выполнения ТКАСА у 42 пациентов. При этом в двух случаях ТКАСА выполнялась дважды с интервалом 4 и 6 дней из-за высокого остаточного градиента после первой процедуры. Результаты наблюдения за пациентами в течение 2 лет после проведения ТКАСА позволяют сделать вывод, что данная процедура приводит к значимому уменьшению выраженности обструкции выходного тракта и митральной недостаточности, объективной и субъективной симптоматики ГКМП. Таким образом, ГКМП является курабельной патологией, в лечении которой может быть эффективна как медикаментозная терапия (до определенного момента), так и хирургические или эндоваскулярные методы коррекции.



О перспективах применения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) рассказал в своем докладе **заведующий отделением интенсивной терапии, искусственного кровообращения и экстракорпоральных методов лечения, руководитель отдела экстракорпоральной поддержки жизнедеятельности Института сердца МЗ Украины Александр Николаевич Дружина**.

– ЭКМО – процедура экстракорпорального жизнеобеспечения с помощью инвазивного метода насыщения крови кислородом (оксигенации), которая используется у пациентов с остро развившейся и потенциально обратимой кардиальной, респираторной или кардиореспираторной недостаточностью, не отвечающих на стандартную терапию. На сегодняшний день ЭКМО является наиболее эффективным методом искусственного жизнеобеспечения, который значительно расширяет возможности лечения пациентов при острых состояниях в кардиологии, например, при остром коронарном синдроме (ОКС) с кардиогенным шоком, и дает возможность перейти к вмешательству на коронарных артериях. ЭКМО, используемая в комплексе сердечно-легочной реанимации, позволяет спасти до 50-75% больных с рефрактерным кардиогенным шоком и улучшить результаты лечения ОКС. Кроме того, ЭКМО используется при проведении открытых операций на сердце совместно с аппаратом искусственного кровообращения. В отличие от стандартного искусственного кровообращения ЭКМО может осуществляться путем катетеризации сосудов шеи, которая может быть выполнена под местной анестезией. ЭКМО используется для долгосрочной поддержки (3-10 дней), предоставляя время для восстановления функции легких или сердца.

ЭКМО-центр, который был создан на базе Института сердца МЗ Украины в 2011 году, стал первым в Восточной Европе. За период с 2010 по 2015 г. метод ЭКМО был использован у 66 пациентов с острыми состояниями (среди них – 10 детей), 42 из которых выжили.

Накопленный опыт применения ЭКМО, в том числе при ОКС, свидетельствует о том, что неотложное коронарное стентирование с поддержкой ЭКМО является эффективным методом лечения острого инфаркта миокарда, осложненного тяжелым кардиогенным шоком. Данный метод позволяет проводить реваскуляризацию миокарда у практически безнадежных больных, и его распространение внесет весомый вклад в снижение уровня смертности при ОКС.



«Лечение дилатационной кардиомиопатии. Опыт Института сердца» – так назывался доклад **заведующего отделением патологии миокарда и трансплантации органов и тканей человека Института сердца МЗ Украины Гавриила Игоревича Ковтуна**.

– Кардиомиопатия – заболевание сердца неясной этиологии, в основе которого лежит первичное генерализованное невоспалительное поражение мышцы сердца, не связанное с гипертонией, поражением клапанов, перикарда, коронарных артерий. Основными симптомами кардиомиопатии являются кардиомегалии и сердечная недостаточность. В 40-60% случаев у этих больных выявляют пароксизмальную желудочковую тахикардию, а в 30% случаев регистрируют постоянную форму фибрилляции предсердий. Лечение пациентов с кардиомиопатиями позволяет достичь стойкой ремиссии только в 5-10% случаев, а внезапная смерть наступает у каждого второго больного (ВОЗ, 1985).

Дилатационная кардиомиопатия – наиболее распространенная форма заболевания, которая имеет неблагоприятное течение и прогноз, является одной из главных причин развития тяжелой сердечной недостаточности и показанием к трансплантации сердца. Повышенный интерес отечественных и зарубежных исследователей к изучению ДКМП обусловлен увеличением количества пациентов с этой патологией за счет усовершенствования методов ее диагностики. Как правило, ДКМП диагностируют поздно, при развитии выраженной недостаточности кровообращения, тромбоэмболических осложнений, фатальных аритмий. До последнего времени эффективных методов лечения ДКМП не существовало (за исключением трансплантации сердца), поэтому особый интерес представляют результаты комплексной терапии, проводящейся с использованием метода гемоиммунопреципитации. Основанием для включения этого метода в схему терапии ДКМП стала доминирующая в настоящее время вирусно-иммунологическая теория патогенеза ДКМП, а также результаты исследований, которые показали, что в крови пациентов с ДКМП обнаруживаются повышенные титры антител к мускариновым β_1-адренорецепторам, которые в миокарде имеют как стимулирующее, так и трофическое значение. В Институте сердца МЗ Украины метод гемоиммунопреципитации был использован в комплексном лечении 73 пациентов с ДКМП – мужчин, средний возраст которых составил 30±8,5 года. Все пациенты имели IV ФК по NYHA, в 100% случаев регистрировались нарушения ритма – желудочковые и предсердные экстрасистолы. У большинства пациентов заболевание протекало тяжело – с одышкой в покое (89%), слабостью (100%), отеками 87%), тахикардией (94%), кардиалгиями (35%). Процедуры гемоиммунопреципитации проводились с разрывом между сеансами от одних до семи суток с применением ДНК-содержащего гемосорбента, имеющего выраженное сродство к Ig человека, интерлейкинам, провоспалительным цитокинам и фактору некроза опухоли.

У всех пациентов по окончании курса процедур на протяжении нескольких дней отмечалось улучшение общего самочувствия, исчезновение одышки, отеков, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение качества жизни, что свидетельствовало об улучшении функционального состояния не менее чем на один класс по классификации NYHA. У пациентов на момент выписки на ЭКГ регистрировался синусовый ритм, уменьшение количества желудочковых экстрасистол, отмечалась положительная ЭхоКГ-картина: увеличение фракции выброса ЛЖ, уменьшение конечного диастолического и систолического объема.

Таким образом, комплексное патофизиологическое лечение ДКМП, включающее не только медикаментозную коррекцию гемодинамики, но и устранение патологических факторов и механизмов заболевания, является предпочтительным на современном этапе понимания этой проблемы. Значительное улучшение результатов лечения ДКМП с использованием метода гемоиммунопреципитации имеет не только важное клиническое значение, но и свидетельствует о возможности уменьшения экономической составляющей терапии этого заболевания.



Вопросам диагностики и лечения стабильной ИБС был посвящен доклад **заведующего кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Олега Иосифовича Жаринова**.

– Стабильная ИБС достаточно разнообразна с точки зрения механизмов возникновения ишемии (основным все же является стенозирующий стеноз коронарных артерий) и с точки зрения клинических проявлений. В целом же стабильная ИБС – это определенный этап между двумя периодами нестабильности заболевания, и врачам следует помнить об этом, назначая лечение таким пациентам.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 года стратегия ведения пациентов со стабильной ИБС ориентирована на достижение двух задач – уменьшение симптомов стенокардии и предупреждение СС-осложнений, то есть улучшение прогноза. Что касается медикаментозной терапии, обладающей доказанной эффективностью в снижении риска СС-событий, то мы можем принципиально рассматривать назначение трех групп препаратов: антиагрегантов, статинов и при наличии показаний (сопутствующая артериальная гипертензия, фракция выброса левого желудочка ≤40%, диабет или хроническая почечная недостаточность) – блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС).

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) – важный компонент лечения пациентов с ИБС, и соотношение польза/риск при ее длительном применении определяется прежде всего степенью СС-риска пациента. Чем больше оснований для опасений по поводу дестабилизации ИБС, тем более убедительной является необходимость длительного назначения ДАТ. Главным аргументом для добавления к схеме антитромбоцитарной терапии второго компонента (чаще всего – клопидогреля) является доказанное улучшение прогноза выживания у пациентов, перенесших острые формы ИБС.

В настоящее время для больных с ОКС экспертами Европейского общества кардиологов (ESC, 2014) рекомендовано добавление клопидогреля к АСК как можно раньше и проведение ДАТ на протяжении как минимум 12 мес, то есть в период, когда пациенты переходят в категорию стабильных больных, но существует высокий риск дестабилизации.

Вопрос о возможности продления ДАТ у пациентов, имеющих очень высокий риск ишемических осложнений, особенно активно обсуждается в последнее время. Чаще всего такой вопрос возникает в отношении больных, перенесших ОКС и/или стентирование коронарных артерий. Для того чтобы получить на него ответ, было организовано исследование DAPT, включившее пациентов с имплантированными стентами, 43% из которых перенесли ОКС. Как показали результаты исследования, продление ДАТ до 30 мес способствовало достоверному уменьшению риска развития тромбоза стентов (на 71%), ИМ (на 53%) и комбинированной конечной точки – смерть/ИМ/инсульт. Очевидно, что у пациентов со стабильным течением ИБС наличие высокого риска ее дестабилизации и развития ишемических осложнений может служить основанием для продления ДАТ при условии низкого риска кровотечений.



Заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Вера Иосифовна Целуйко сделала акцент на важности сохранения приверженности к длительной ДАТ у пациентов с высоким риском СС-событий и рассмотрела пути ее повышения.

– Больные, перенесшие стентирование коронарных артерий, относятся к особой категории в связи с наличием высокого риска атеротромботических осложнений. Согласно рекомендациям ESC/EACTS 2014 года таким пациентам ДАТ (АСК + ингибитор P2Y12-рецепторов) должна быть назначена как можно раньше на длительный срок, и эти рекомендации имеют высший уровень доказательств.

– Больные, перенесшие стентирование коронарных артерий, относятся к особой категории в связи с наличием высокого риска атеротромботических осложнений. Согласно рекомендациям ESC/EACTS 2014 года таким пациентам ДАТ (АСК + ингибитор P2Y12-рецепторов) должна быть назначена как можно раньше на длительный срок, и эти рекомендации имеют высший уровень доказательств. В исследовании R. Rossini et al. (2011) показано, что при ранней отмене ДАТ риск развития осложнений (смерть, серьезные СС-события, ИМ с подъемом сегмента ST) достоверно увеличивается, при этом частота событий зависит от времени отмены терапии – чем раньше произошла отмена, тем выше риск осложнений

Вопрос о возможном продлении ДАТ на срок более 12 мес у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий, возник в связи с получением данных о сохранении высокого риска тромботических осложнений через 1 год и даже через 2 года после ЧКВ (R. Mehran, 2011).

Тем более важными являются результаты исследования DAPT, которые продемонстрировали возможности, связанные с продлением ДАТ до 30 мес у пациентов, перенесших стентирование.

Снижение риска развития наиболее частых осложнений у этих больных на фоне продленной ДАТ – ИМ, тромбозов стентов, смерти – свидетельствует о наличии неиспользованного потенциала в лечении пациентов высокого и очень высокого риска.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

КОРВІТИН®

ВОДОРОЗЧИННА ФОРМА КВЕРЦЕТИНУ



НОРМАЛІЗАЦІЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ

ПОКРАЩЕННЯ СИСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

ЗМЕНШЕННЯ ЗОНИ НЕКРОЗУ МІОКАРДА ТА ПОСИЛЕННЯ РЕПАРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ

ПОКАЗАННЯ

- Гостре порушення коронарного кровообігу
- Інфаркт міокарда
- Декомпенсація хронічної серцевої недостатності*
- Ішемічний інсульт, транзиторні ішемічні атаки
- Реперфузійний синдром при хірургічному лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти та периферичних артерій

*Розширення показань за результатами клінічних досліджень. Наказ МОЗ України № 55 від 25.01.2013



Р.П. МОЗ України № № 574 від 05.07.13.

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

Склад: 1 флакон містить корвітин, який є комплексом кверцетину — 0,05 г з повідоном (молекулярна маса 7 100 — 11 000) — 0,45 г
Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.
По 5 флаконів у касеті, по 1 касеті у пеналі.
Фармакотерапевтична група. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Код АТС С05С Х10**.

Протипоказання. Індивідуальна чутливість до кверцетину та/або інших компонентів препарату; виражена артеріальна гіпотензія; дитячий вік.
Побічні ефекти. Препарат добре переноситься хворими. При швидкому внутрішньовенному введенні або в комбінації з органічними нітратами можливе виникнення тимчасової помірної артеріальної гіпотензії, ін.
Категорія відпуску. За рецептом.
Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.

БХФЗ bcpp
www.bcpp.com.ua

ПАТ НВЦ «БОРЩАГІВСЬКИЙ ХФЗ»
03680 Україна, м. Київ-134, вул. Миру, 17
Тел.: (044) 205-41-23 (консультації)
(044) 406-03-08 (аптека)

Е.Г. Несукай, д.м.н., профессор, отдел некоронарных заболеваний сердца и ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Статины в клинической практике: объективно о важном

История создания статинов уходит корнями в 70-е годы XX века, когда японскими учеными A. Endo и M. Kuroda в результате исследования одного из продуктов жизнедеятельности плесневого грибка Penicillium citrinum был получен мощный ингибитор синтеза холестерина (ХС), названный впоследствии компактином. В 1980 г. был открыт выделенный из Aspergillus terreus ловастатин, который в 1987 г. стал первым зарегистрированным статином, нашедшим клиническое применение.



Е.Г. Несукай

Все статины имеют единый механизм действия – они являются обратимыми селективными ингибиторами микросомального фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), одного из ключевых ферментов каскада синтеза ХС, конвертирующего ГМГ-КоА до мевалоната в печени. В результате снижения внутриклеточного содержания ХС гепатоцит увеличивает количество мембранных рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) на своей поверхности, которые распознают, связывают и выводят из кровотока атерогенные частицы ЛПНП, таким образом снижая концентрацию ХС в крови. Гиполипидемический эффект статинов проявляется в существенном снижении уровня общего ХС, ХС ЛПНП, умеренном повышении уровня ХС липопротеинов высокой плотности и достоверном уменьшении концентрации триглицеридов. Влияние на уровень липидов, как правило, зависит от дозы препарата.

Данные, полученные при изучении статинов, свидетельствуют о неоспоримой пользе их применения в кардиологии. Статины обладают уникальной способностью замедлять прогрессирование и индуцировать регрессию атеросклероза коронарных сосудов, стабилизировать атеросклеротические бляшки, уменьшать их склонность к разрыву, подавлять образование новых бляшек, замедлять прогрессирование атеросклероза коронарных артерий и снижать частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Благоприятное влияние статинов на прогноз связано с многогранным воздействием на различные звенья патогенеза атеросклеротического процесса. Результаты исследований подтверждают, что влияние статинов на количественный объем атеромы по значимости может быть меньшим, чем влияние на качественное ее содержание, называемое стабилизацией бляшки. Реверсирование атеросклероза и стабилизация «ранимой» бляшки могут объяснить благоприятные эффекты интенсивной гиполипидемической терапии и снижение на ее фоне частоты больших сердечно-сосудистых событий.

Помимо прямого воздействия на липидный обмен, статины оказывают влияние на ряд других процессов, связанных с формированием и прогрессированием атеросклероза, и на различные звенья патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, то есть им свойственны так называемые плейотропные эффекты. К последним относят противовоспалительное, антиоксидантное и антитромботическое действие, нормализующее влияние на функцию эндотелия, торможение миграции и ингибирование пролиферации гладкомышечных элементов сосудистой стенки, апоптоз.

Некоторые плейотропные эффекты статинов могут быть рассмотрены как следствие уменьшения выраженности негативных эффектов ангиотензина II.

В 2013 г. антигипертензивным эффектам статинов был посвящен метаанализ 40 проспективных контролируемых исследований A. Briasoulis и соавт. Его результаты подтвердили наличие у статинов влияния на артериальное давление. Среднее снижение систолического артериального давления у пациентов, получавших статины, составило 2,62 мм рт. ст. и диастолического – на 0,94 мм рт. ст. ($p<0,001$). В настоящее время существует мнение о том, что механизмы антигипертензивного эффекта статинов могут быть вторичными по отношению к их влиянию на функцию эндотелия.

Сегодня эндотелий рассматривается как сложный орган, а не просто барьер между кровотоком и интимой, который регулирует сосудистый тонус и поддерживает сосудистый гомеостаз. Дисфункция эндотелия характеризуется нарушением баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными субстанциями с ограничением выработки оксида азота (NO) и простациклина (PGI2) и превалированием вазоконстрикторов – эндотелина-1 (ET-1) и ангиотензина II. Оксид азота, образуемый с участием эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), обладает протекторной активностью при ишемии, регулирует адгезию и активацию лейкоцитов и тромбоцитов, вызывает расширение сосудов, поддерживает антитромботическую активность сосудистой стенки. Гиперхолестеринемия уменьшает образование в эндотелии оксида азота и усиливает его распад, таким образом, дисфункция эндотелия приводит к прогрессированию атеросклеротического процесса. Однако в течение длительного времени не было достаточных доказательств наличия ассоциации между дисфункцией эндотелия и патогенезом атеросклероза в исследованиях у человека.

В 2013 г. Byoung-Joo Choi и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором использовали новую внутрикоронарную катетерную систему с применением инфракрасной спектроскопии (ИФКС) для точной идентификации липидного содержимого бляшки и характеристики химического состава ткани in vivo. Исследование было спланировано для определения связи между эндотелиальной дисфункцией коронарных артерий и обнаруженными морфологическими изменениями в сосудистой стенке у пациентов с ранней ишемической болезнью сердца (ИБС). В исследование включили 32 больных, имевших боли в груди и диаметр стеноза коронарных артерий <30%. У всех пациентов оценивали функцию эндотелия путем внутрикоронарного введения ацетилхолина и использования ИФКС проксимальной левой передней нисходящей артерии. Авторы впервые продемонстрировали, что у лиц с ранним коронарным атеросклерозом и дисфункцией эндотелия наблюдается более высокое содержание липидов в сосудистой стенке, чем у таких больных с нормальной функцией эндотелия коронарных артерий. Полученные результаты могут объяснить, почему дисфункция эндотелия тесно связана с быстрым прогрессированием коронарного атеросклероза и увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий вследствие разрыва бляшки. Эти результаты могут также частично объяснить, почему некоторые пациенты склонны к развитию более уязвимых бляшек в коронарных артериях по сравнению с другими больными, несмотря на сопоставимый профиль сердечно-сосудистого риска.

Следует отметить, что влияние дисфункции эндотелия на патогенез атеросклероза может различаться на разных участках сосуда, несмотря на то что дисфункция эндотелия является системным процессом. Вследствие эндотелиальной дисфункции увеличивается местное сосудистое воспаление путем потери защитной физиологической функции. Авторы также обращают внимание на различия между определением бляшки с помощью внутрисосудистого ультразвукового сканирования (IVUS) и ИФКС. Основное различие между этими двумя методами заключается в том, что первый определяет только величину атеросклеротического поражения, тогда как ИФКС при сопоставимом поражении может продемонстрировать, что пациент имеет более активную атеросклеротическую бляшку, содержащую большее количество липидов.

Влияние статинов на функцию эндотелия хорошо изучено: они улучшают функцию эндотелия как путем увеличения активности вазодилататоров, так и посредством снижения активности вазоконстрикторов в сосудистой стенке. Сегодня из экспериментальных работ ясно, что статины улучшают эндотелийзависимую вазодилатацию – увеличивают экспрессию eNOS, что является их общим свойством, которое не зависит от влияния на синтез ХС. Недавно был открыт дополнительный механизм увеличения продукции оксида азота на фоне лечения статинами: быстрая активация серин/треонинкиназы Akt (протеинкиназы B) в клетках эндотелия, что, в свою очередь, приводит к фосфорилированию eNOS, вызывая повышение ее активности и увеличение образования NO. Другой недавно открытый механизм – влияние статинов на клеточную экспрессию кавеолина-1, который действует как ингибитор активации eNOS путем образования гетерокомплекса с этим энзимом.

В последние несколько лет начали достаточно активно обсуждаться случаи неблагоприятного воздействия статинов на показатели углеводного обмена как у больных сахарным диабетом (СД), так и у лиц, не страдавших ранее этим заболеванием.

В 2009 г. американскими исследователями был проведен обширный и очень тщательно систематизированный метаанализ, посвященный влиянию статинов на показатели углеводного обмена. Главной целью исследования было изучение вопроса о частоте вновь развивающегося диабета при применении статинов. Шесть клинических исследований отвечали всем критериям включения, в них участвовали 57 593 рандомизированных пациента. Три исследования (WOSCOPS, ASCOT и JUPITER) были направлены на первичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений, остальные три исследования (The Heart Protection Study – HPS; The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease – LIPID и The Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure – CORONA) – на вторичную профилактику. Результаты показали, что в одном исследовании (JUPITER) отмечалась значительная положительная связь между приемом розувастатина и развитием СД.

В 2010 г. был опубликован еще один метаанализ 13 клинических исследований, включивший 91 140 участников, в частности 4275 больных с СД 2 типа, 2226 из которых в течение 4 лет получали статины, а 2052 – не получали. Оказалось, что небольшое, но достоверное увеличение частоты новых случаев диабета наблюдалось среди пациентов, получавших статины, и что риск развития впервые выявленного диабета на фоне терапии статинами особенно выражен в группе пожилых больных. Этот риск относительно невысок – один дополнительный случай СД 2 типа за четыре года приема статинов развивается при лечении 255 пациентов с исходно нормальным гликемическим обменом. При этом статины могут предотвратить 5,4 сердечно-сосудистых события на каждый ммоль/л снижения уровня ЛПНП.

Механизм увеличения частоты СД на фоне терапии статинами остается неясным. Генетические исследования не показали ассоциации между генами, регулирующими ГМГ-КоА-редуктазу или метаболизм ХС ЛПНП и СД 2 типа. Одним из возможных объяснений полученных данных является предположение о том, что наряду с протекторным эффектом в отношении сердечно-сосудистых осложнений статины могут влиять на нормальный обмен углеводов и что степень влияния статинов на показатели углеводного обмена связана с их различной гидро- и липофильностью.

В настоящее время статины рассматриваются как средства первого выбора при гиполипидемической терапии у больных СД 2 типа в рекомендациях Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD). Назначение статинов при СД 2 типа является одним из основополагающих принципов современной антидиабетической терапии. Очевидная польза, выражающаяся в снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности на фоне применения статинов, для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 типа доказана в многочисленных исследованиях и не вызывает каких-либо серьезных сомнений.

По мнению экспертов FDA, невысокий риск развития СД компенсируется уменьшением количества сердечно-сосудистых событий. Эту точку зрения разделяют и разработчики новых совместных рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), вышедших в 2013 г., в которых указывается, что преимущества терапии статинами в снижении уровня ЛПНП и уменьшении частоты сердечно-сосудистых событий обнаруживаются во всех анализах подгрупп основных рандомизированных контролируемых исследований. В ходе метаанализа 14 рандомизированных клинических исследований, включивших 18 686 больных с СД, в течение в среднем 4,3 года наблюдения было отмечено уменьшение смертности от всех причин на 9% и снижение частоты больших сосудистых событий на ммоль/л снижения ЛПНП на 21%, что было сопоставимо с соответствующими показателями у недиабетиков.

Один из вопросов, который часто задают практические врачи, – способны ли статины снижать частоту развития инсультов?

Сегодня этот вопрос достаточно активно обсуждается, поскольку влияние снижения плазменного уровня ЛПНП на риск возникновения инсульта менее изучено в отличие от влияния на риск развития ИБС.

В исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), в котором впервые была доказана эффективность статинов в снижении сердечно-сосудистого риска, было установлено значительное уменьшение вероятности развития инсульта (на 30%) после 5-летнего периода наблюдения в группе симвастатина по сравнению с группой плацебо, хотя количество смертей вследствие цереброваскулярных осложнений было сопоставимым. Частота неэмболических ишемических инсультов и транзиторных нарушений мозгового кровообращения снизилась на 51 и 35% соответственно.

Метаанализ 164 коротких рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, 58 рандомизированных

исследований риска развития коронарных событий, 9 когортных и 58 рандомизированных исследований риска возникновения инсульта показал, что снижение риска развития инсульта связано с величиной снижения уровня ЛПНП, а статины могут уменьшать частоту возникновения всех инсультов: снижение уровня ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л приводило к уменьшению риска всех инсультов на 10%.

По данным многих метаанализов, включавших в общей сложности около 20 тыс. пациентов, частота развития инсульта на фоне приема статинов уменьшается на 20-30%, причем до сих пор неясно, является ли это прямым следствием только гиполипидемического действия и каков вклад плейотропных эффектов препаратов. Согласно наиболее современной гипотезе дисфункция эндотелия развивается вследствие хронического его повреждения и опосредует развитие и прогрессирование цереброваскулярных заболеваний. Одним из маркеров повреждения сосудистого эндотелия является степень его десквамации, которую отражает количество циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов в крови. Увеличение числа циркулирующих эндотелиоцитов у пациентов, перенесших ишемический инсульт, рассматривается как показатель степени повреждения сосудистой стенки. Соответственно, способность статинов снижать выраженность эндотелиальной дисфункции должна играть значимую роль в снижении риска развития инсультов.

В 2004 г. опубликованы результаты очередного метаанализа исследований, посвященных изучению влияния статинов на риск развития инсульта. К моменту его проведения количество больных, леченных статинами в контролируемых испытаниях, превысило 90 тыс. В анализ были включены данные 26 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с симвастатином, аторвастатином, правастатином и ловастатином. Всего в отобранных исследованиях участвовали 49 309 больных, получавших активное лечение, и 48 672 пациента, входивших в соответствующие контрольные группы. Общее число инсультов у больных, получавших статины, составило 1332 случая, а в контрольной группе – 1646. Таким образом, применение статинов снижает риск развития инсультов на 21% с очень высокой степенью достоверности ($p<0,0001$).

Также был проведен метаанализ, включивший помимо исследования HPS еще 11 исследований (GREACE, AFCAPS/TexCAPS, Post-CABG, GISSI, WOSCOPS, CARE, SSSS, ASCOT, PROSPER, LIPID, ALLHAT). В общей сложности у 42 532 больных, получавших терапию статинами, был зарегистрирован 1261 эпизод инсульта, а среди 42 507 пациентов, получавших плацебо, – 1544 (3,0 и 3,6% соответственно, $p<0,0001$).

В другом метаанализе показано, что снижение уровня ЛПНП снижает риск развития ишемического инсульта у больных СД, артериальной гипертензией, стенокардией на 48, 27 и 25% соответственно.

Существует мнение, что применение статинов приводит к увеличению количества геморрагических инсультов. В то же время проведенный в 2007 г. метаанализ 26 исследований, включивших 100 560 пациентов, показал, что применение статинов сопряжено со значительным уменьшением числа ишемических инсультов (относительный риск 0,79) при незначительном увеличении риска кровоизлияний в головной мозг (относительный риск 1,11). В 12 исследованиях зарегистрированы случаи развития геморрагических инсультов: в группе статинов их было 78, в контрольной – 84. Таким образом, сегодня имеются четкие доказательства того, что статины не увеличивают риск возникновения геморрагических инсультов.

Большое значение с точки зрения предупреждения инсультов может иметь и регулирующее воздействие статинов на изоформы NO-синтазы. Результаты исследований на животных и клинических испытаний свидетельствуют, что назначение статинов увеличивает мозговой кровоток и улучшает мозговую вазомоторную реактивность путем повышения биодоступности NO. Известно, что важную роль в повреждении нервной ткани в условиях гипоксии играют провоспалительные цитокины, в том числе фактор некроза опухоли – ФНО, а также металлопротеиназа-9, причем повышение уровня этого энзима является предиктором геморрагической трансформации ишемизированного очага нервной ткани. В исследовании с симвастатином показано, что его назначение в течение первых 24 ч от начала развития симптоматики ишемического инсульта достоверно снижает концентрацию ФНО в сыворотке, кроме того, симвастатин способен снижать концентрацию металлопротеиназы-9 и увеличивать содержание ее специфического ингибитора, что, предположительно, лежит в основе нейроваскулярной протекции.

Атеросклероз сонных артерий и аорты – один из факторов риска ишемического инсульта. В Роттердамском эпидемиологическом исследовании, включившем 7983 жителя Роттердама в возрасте старше 55 лет, было показано, что риск развития инсульта нарастал с увеличением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сосудов при среднем сроке наблюдения 2,7 года. В другом исследовании, проведенном в США, у 5858 лиц старше 65 лет показано, что увеличение ТИМ общей сонной артерии на 0,2 мм ассоциировалось с возрастанием риска инсульта с 33 до 43%. Согласно результатам исследования CAPS (n=5056) утолщение ТИМ является независимым предиктором неблагоприятного цереброваскулярного исхода. В ходе анализа исследований было выявлено, что регресс ТИМ сонных артерий четко коррелирует со снижением уровня ЛПНП. Результаты контролируемых клинических исследований свидетельствуют о том, что длительный прием статинов способствует замедлению прогрессирования атеросклероза аорты и сонных артерий – одного из основных факторов риска ишемического инсульта, снижая частоту последнего.

Таким образом, на основании многочисленных клинических данных включение статинов в комплекс мероприятий, направленных на профилактику ишемических инсультов, может считаться вполне обоснованным. Американская ассоциация сердца/Американская ассоциация инсульта (2010) рекомендуют назначение статинов с интенсивным гиполипидемическим действием у пациентов с атеросклеротическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой без установленной ИБС для снижения риска инсульта и сердечно-сосудистых событий.

Следует указать, что недавно появились данные об опасности резкого прекращения приема статинов у больных с явлениями острого атеротромбоза (в том числе мозгового инсульта). Согласно результатам опубликованных исследований это приводит к избыточной активации гетеродимерных G-белков Rho и Rac, вследствие чего усиливается продукция активных соединений кислорода, снижается биодоступность оксида азота, активизируются воспалительные реакции, повышается риск тромбообразования. У пациентов с острым ишемическим инсультом в анамнезе внезапное прекращение приема статинов сопряжено с более высоким риском развития ранних неврологических осложнений и неблагоприятным прогнозом.

Статины хорошо переносятся пациентами и, по данным многочисленных клинических исследований, могут считаться одним из наиболее безопасных классов лекарственных препаратов. К основным побочным эффектам статинов, имеющим клиническое значение, относят миопатию и нарушение функции печени.

Миопатия – общий термин, который включает любое заболевание мышц. Термин «миалгия» используется для обозначения мышечной боли и слабости без повышения уровня сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), полностью проходит через 2-3 недели после отмены статина.

Крайним проявлением миопатии является рабдомиолиз – клинический диагноз, основанный на мышечных симптомах, которые сопровождаются значительным повышением уровня КФК (обычно более чем в 10 раз превышающим верхнюю границу нормы) и креатинина в крови, а также, как правило, окрашиванием мочи в коричневый цвет и миоглобинурией. Последняя вызывает острую почечную недостаточность и в подавляющем большинстве случаев приводит к смерти больного. Диагноз подтверждается с помощью биопсии мышц. Появление симптомов рабдомиолиза требует немедленного прекращения приема статинов, еженедельного наблюдения за симптомами и уровнем КФК. Если больной с нераспознанной миопатией будет продолжать принимать препарат, то могут развиться лизис поперечно-полосатой мышечной ткани и острая почечная недостаточность. Если же миопатия диагностируется вовремя и препарат отменяется, то патология мышечной ткани носит обратимый характер, и возникновение острой почечной недостаточности маловероятно.

Миотоксическое действие статинов зависит от концентрации препарата в крови, кроме того, на риск ее развития влияют такие факторы, как пожилой возраст (особенно старше 80 лет), хрупкое телосложение, женский пол, недостаточное питание, сопутствующие заболевания (почечная недостаточность, особенно при СД, печеночная недостаточность). Недиагностированный гипотиреоз, частота которого увеличивается с возрастом, также является фактором риска развития тяжелой статин-опосредованной мышечной токсичности (рабдомиолиза).

Специфический механизм повреждения мышечной ткани на фоне терапии статинами неизвестен. Согласно одной из версий причиной развития статиновой миопатии является истощение метаболитов мевалоновой кислоты. В соответствии с другой гипотезой возможным механизмом является снижение уровня убихинона (кофермента Q10), что приводит к торможению окислительного фосфорилирования, так как он необходим для работы скелетных мышц и миокарда. Также обсуждаются версии статиновой миопатии как результата ускорения процесса апоптоза под влиянием статинов, а также повреждения мембранных ионных каналов.

Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, является дозозависимым. Согласно базе данных клинических исследований с участием 41 413 пациентов, получавших лечение симвастатином, из которых 24 747 (около 60%) были включены в исследования со средним периодом наблюдения по меньшей мере 4 года, частота миопатии составляла приблизительно 0,03 и 0,08% при дозе 20 и 40 мг/сут соответственно.

A. Kashani и соавт. выполнили систематический обзор 35 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных оценке риска развития осложнений, связанных с терапией статинами. Из них в 5 исследованиях применялся аторвастатин, в 4 – флювастатин, в 9 – ловастатин, в 8 – правастатин, в 4 – розувастатин и в 7 – симвастатин. Длительность лечения варьировала от 1,5 до 64,8 мес (в среднем 17 мес). Продемонстрировано, что частота миалгий, оцененная в 21 рандомизированном клиническом исследовании (n=48 138), в группах статинов и плацебо была сопоставимой. Вместе с тем миалгии чаще наблюдались на фоне лечения аторвастатином по сравнению с группой плацебо (5,1 против 1,6%; p=0,04). При этом в группе статинов достоверного повышения уровня КФК, изученного в 16 исследованиях (n=41 457), не зарегистрировано. Не отмечено увеличения частоты рабдомиолиза, оцененной в 20 рандомизированных клинических испытаниях (n=68 110) при терапии статинами в сравнении с контролем. Риск повышения уровня трансаминаз, оцененный в 28 рандомизированных клинических исследованиях (n=62 184), в группах статинов был выше, чем в группе плацебо (относительный риск 1,30), и достигал статистической значимости на фоне лечения флювастатином и ловастатином. Заслуживает внимания тот факт, что прекращение лечения в связи с развитием любых побочных эффектов согласно данным 26 рандомизированных клинических исследований (n=45 268) требовалось одинаково часто в группах терапии и плацебо (5,6 против 6,1% соответственно; p=0,80). Авторы заключили, что частота большинства побочных эффектов при терапии статинами низкая и сопоставима с таковой в группе контроля.

Потенциальная гепатотоксичность статинов специально изучалась в нескольких крупных клинических исследованиях. При использовании всех препаратов этой группы наблюдались случаи повышения уровней печеночных трансаминаз. Однако гепатотоксичность, определяемая как более чем трехкратное превышение нормальных уровней печеночных ферментов, регистрировалась менее чем в 2% случаев, причем этот эффект является дозозависимым. Если уровень хотя бы одного из ферментов (аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в сыворотке крови) превышает норму в 3 раза при двух последовательных измерениях, лечение статинами прекращают, что приводит к нормализации уровня трансаминаз через 2-3 мес.

Статины в повседневной клинической практике очень часто назначаются совместно с другими препаратами, особенно у пациентов старшего возраста, которые обычно принимают несколько препаратов различных групп, вследствие чего в силу особенностей их печеночного метаболизма возникает проблема лекарственного взаимодействия.

Многие статины метаболизируются ферментом CYP3A4, что объясняет возможность лекарственных взаимодействий с препаратами, влияющими на активность этого фермента. В результате подобных взаимодействий могут значительно изменяться фармакокинетические характеристики статинов, биодоступность, длительность действия и т.д.

Риск токсичности статинов, особенно миотоксичности, существенно повышается на фоне приема сильных ингибиторов CYP3A4, которыми являются некоторые противогрибковые средства – производные имидазола и триазола (итраконазол, кетоконазол), некоторые антибиотики из группы макролидов (эритромицин, кларитромицин), а также гемфиброзил.

Совместное применение статинов и слабых или умеренных ингибиторов CYP3A4 – некоторых блокаторов кальциевых каналов (верапамила, дилтиазема, амлодипина) и антиаритмических средств (амиодарона, дронедарона) – требует назначения более низких доз статинов.

Грейпфрутовый сок ингибирует CYP3A4 и способен резко (в 9 раз) повышать концентрацию статина в крови. Имеет значение не только количество грейпфрутового сока, но и длительность его потребления.

Врач всегда имеет возможность оценить риск развития побочных эффектов статинов у конкретного пациента и своевременно принять меры для предупреждения неблагоприятных реакций. При этом специалист должен руководствоваться установкой, что у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска вероятность возникновения осложнений и смерти при отсутствии терапии статинами всегда намного выше по сравнению с риском развития побочных эффектов этих препаратов. В Украине катастрофически недостаточная частота назначения статинов может быть связана, среди прочих причин, с дефицитом у практических врачей информации о результатах исследований статинов, консерватизмом, формальным отношением к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний и переоценкой риска побочных эффектов, боязнью развития осложнений терапии статинами. Изменение сложившейся ситуации в кратчайшие сроки – наша первоочередная задача.



Takeda

Ранній
та надійний
контроль АТ порівняно з валсартаном [1]

24-годинний
контроль АТ [2]

Більше
пацієнтів досягають
цільового АТ [3,4]

едарбі™
азилсартан медоксоміл

Усвідом необхідність



1. Sica D, et al., Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, J Clin Hypertens 2011;13:467–472. 2. White WB, Effects of the Angiotensin Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil Versus Olmesartan and Valsartan on Ambulatory and Clinic Blood Pressure in Patients With Stages 1 and 2 Hypertension, et al. Hypertension 2011;57:413–420. 3. Sica D, et al., Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, J Clin Hypertens 2011;13:467–472. 4. Bönner G. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-convertingen zyme inhibitor ramipril. J Hum Hypertens. 2013 Aug;27(8):479–86.

Діюча речовина: azilsartan medoxomil. **Лікарська форма:** таблетки. **Фармакотерапевтична група:** антагоністи ангіотензину II прямої дії. **Показання:** лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. **Побічні реакції:** запаморочення, діарея, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові. **Фармакологічні властивості:** *Фармакодинаміка.* Азилсартан медоксоміл перетворюється на активну молекулу азилсартану, яка виступає селективним агоністом ефектів ангіотензину II за рахунок блокади рецепторів AT_1. *Фармакокінетика:* біодоступність азилсартану медоксомілу 60%. Максимальна концентрація азилсартану у плазмі (C_{max}) досягається через 1,5–3 години. Їжа не впливає на біодоступність азилсартану. Період напіввиведення становить близько 11 годин. **Відпускається:** за рецептом. **Р.п. МОЗ України:** №UA/13312/01/01, №A/13312/01/02, №UA/13312/01/03 від 12.11.13. **Виробник:** Такеда Ірландія Лтд, Ірландія.

Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

**ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г,
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua**

EDAR-FPA-022014-001

А.Д. Радченко, д.м.н., ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

К вопросу «Существует ли разница между антигипертензивными препаратами в снижении риска кардиоваскулярных событий?»

По результатам объемного метаанализа

Достаточно долго ведутся дискуссии о предпочтительности выбора каких-либо определенных препаратов (или класса антигипертензивных препаратов) для предупреждения кардиоваскулярных событий и смерти. Во многом эти дискуссии подогреваются фармацевтическими компаниями, которые, проведя единичные рандомизированные клинические исследования или метаанализы с особенным дизайном, пытаются убедить врачей, что только их препараты могут помочь пациентам с артериальной гипертензией (АГ). Этому также способствуют различные руководства и рекомендации, которые предлагают схемы для лечения пациентов с АГ. Эти схемы, с одной стороны, упрощают жизнь врачам и страховым компаниям, но, с другой стороны, формируют у врачей точку зрения, что только определенные классы антигипертензивных препаратов хороши, и хороши они в любых ситуациях, даже когда не снижают артериальное давление (АД). Формируется понятие «универсальных», «правильных» препаратов. При этом часто забывается понятие эффективного контроля АД (достижение и удержание целевого уровня), и главным становится назначение «правильного» препарата.



А.Д. Радченко

Чтобы выяснить, существуют ли какие-либо «уникальные» препараты (или классы препаратов), необходимо провести длительное масштабное рандомизированное клиническое исследование по оценке влияния всех пяти основных классов антигипертензивных препаратов на частоту развития неблагоприятных событий у пациентов с АГ. Однако, к сожалению, проведение такого исследования является достаточно сложным и материально очень затратным мероприятием. В связи с этим подобные сравнения проводят с помощью метода, называемого метаанализом. Этот метод позволяет суммировать и сравнить результаты различных рандомизированных исследований. При этом получение достоверных результатов и правильная их интерпретация возможны только при тщательном отборе рандомизированных исследований, которые будут включаться в данный метаанализ.

Необходимо, чтобы группы сравнения были максимально сопоставимы по своим основным характеристикам (в том числе были однородными по патологии пациентов).

Невозможно сравнивать пациентов после перенесенного инсульта и пациентов только с АГ 2 степени и тремя факторами риска, хотя все эти когорты можно отнести к группе высокого/очень высокого риска. Ведь при наличии какой-либо кардиоваскулярной патологии снижение АД может оказаться уже не основным фактором, влияющим на прогноз, как, например, у пациентов с ишемической болезнью сердца или сердечной недостаточностью. Степень снижения АД в группах также должна быть сопоставима, иначе трудно понять, что обусловило разницу в уровне АД – сам препарат или иной фактор. Поэтому с осторожностью необходимо относиться и к результатам сравнения исследований, в которых назначали плацебо. Правильнее суммировать данные тех наблюдений, где проводилось прямое сравнение влияния разных классов антигипертензивных препаратов.

Достаточно полными и, на мой взгляд, заслуживающими доверие выглядят результаты метаанализа, который недавно был опубликован в журнале J. Hypertension [1]. В него вошли исследования, которые завершились до 31 августа 2014 г.

Основным критерием для включения исследований в основную базу метаанализа было наличие АГ (уровень систолического АД (САД) >140 мм рт. ст. или диастолического АД (ДАД) >90 мм рт. ст., или больные получали антигипертензивную терапию) у всех пациентов или не менее 40% участников (в среднем 60-88% обследованных имели АГ).

Не включались пациенты с острым инфарктом миокарда, инсультом, сердечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе. Иными словами, результаты этого метаанализа касаются только гипертоников. Протокол рандомизированных исследований должен был включать определение, по крайней мере, одного кардиоваскулярного события в качестве первичной или вторичной конечной точки; данные относительно уровня АД должны были быть доступными в течение всего исследования; период наблюдения должен был составлять не менее 6 мес.

В отличие от предыдущих метаанализов в данный метаанализ не включались исследования, в которых проводили сравнение активного лечения с плацебо. Включали только рандомизированные исследования, посвященные сравнению как минимум двух классов антигипертензивных препаратов (диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-блокаторы, антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина II).

Оценивали следующие основные события: инсульт (фатальный и нефатальный), коронарные события (коронарная смерть и нефатальный инфаркт миокарда), госпитализации по поводу сердечной недостаточности, комбинированные события (инсульт и коронарные события или инсульт и коронарные события и сердечная недостаточность), кардиоваскулярная смерть, смерть от любых причин.

На рисунке 1 представлены суммарные результаты метаанализа: влияние различных классов антигипертензивных препаратов на семь основных неблагоприятных событий. Желтый цвет означает отсутствие статистически значимых различий в частоте развития событий, указанных в соответствующем ряду первого столбца, между классом антигипертензивных препаратов, указанным вверху таблицы, и классами антигипертензивных препаратов, указанными в верхнем ряду каждого столбца. Зеленый цвет означает достоверно более низкий риск событий на фоне приема препарата, указанного сверху таблицы, по сравнению с классами антигипертензивных препаратов, указанными в верхнем ряду каждого столбца. Красный цвет означает достоверно более высокий риск событий на фоне приема препарата, указанного сверху таблицы, по сравнению с классами антигипертензивных препаратов, указанными в верхнем ряду каждого столбца. Двойной цвет означает, что обнаружены различия (в снижении или увеличении риска), но только в одной из статистических моделей (для значительной достоверности необходимы различия в обеих моделях).

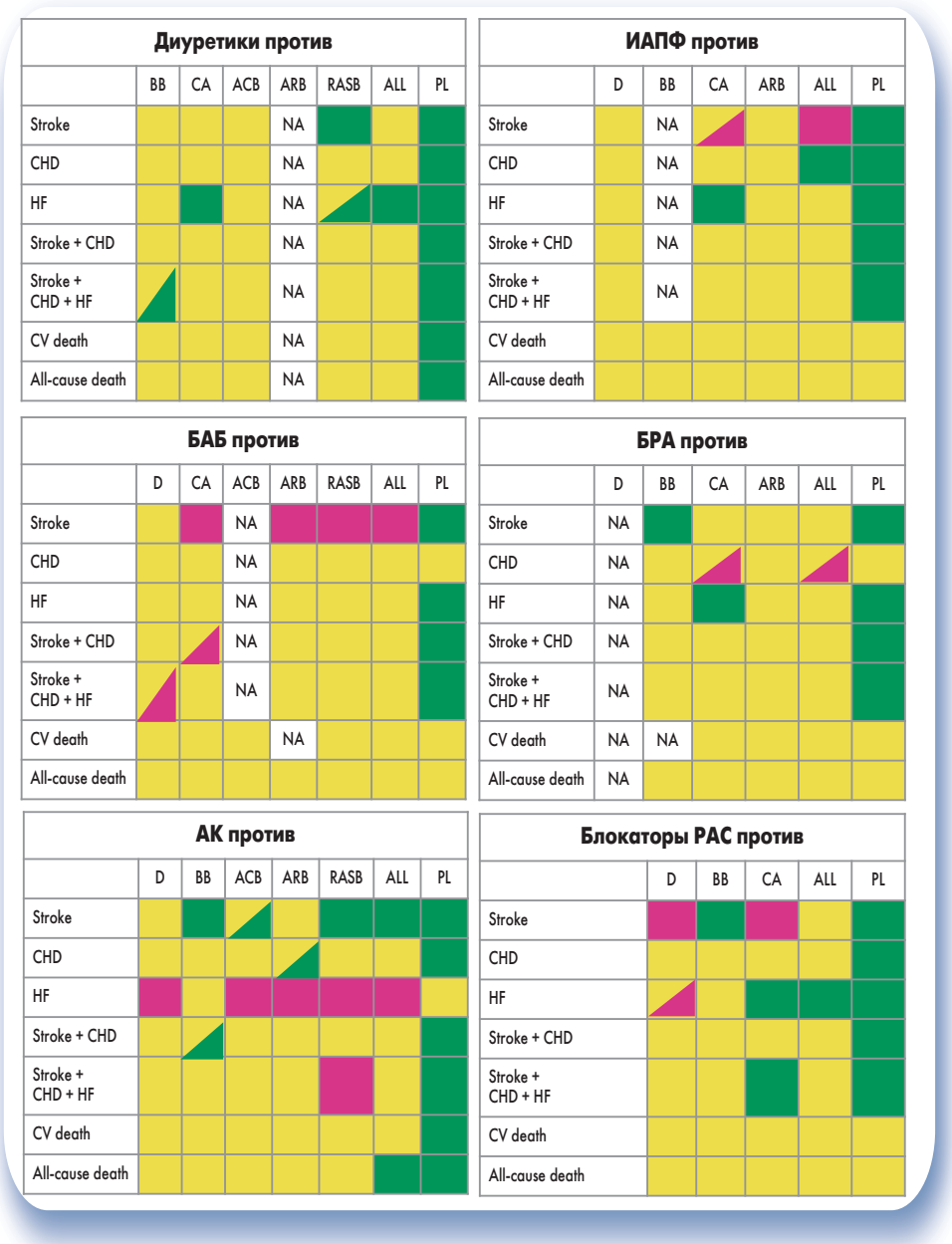


Рис. 1. Суммированные результаты сравнения влияния различных классов антигипертензивных препаратов на частоту развития конечных точек

Примечание: RR – соотношение рисков, CI – доверительный интервал, Stroke – инсульт, CHD – ИБС, HF – сердечная недостаточность, Stroke + CHD – инсульт и ИБС, Stroke + CHD + HF – инсульт и ИБС и сердечная недостаточность, CV death – кардиоваскулярная смертность, All-cause death – смертность от всех причин, D – диуретики, BB – бета-блокаторы, ACEi – ИАПФ, ARB – блокаторы рецепторов ангиотензина II, RASB – блокаторы РАС, ALL – все другие, PL – плацебо, NA – нет данных.

Как видно из рисунка 1, желтый цвет является доминирующим при сравнении всех классов антигипертензивных препаратов. А это означает, что все классы в одинаковой степени предупреждают большинство неблагоприятных исходов при эквивалентном снижении АД. Последний столбик каждой таблицы на рисунке 1 содержит данные отдельного метаанализа в отношении сравнения влияния каждого класса препаратов, указанного сверху таблицы, с плацебо. Преимущества активного лечения всеми классами антигипертензивных препаратов против плацебо проявляются в снижении инсульта и частоты достижения комбинированной конечной точки. Однако доказательства эффективности в снижении риска общей смерти для некоторых классов препаратов (бета-блокаторы, ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и все блокаторы ренин-ангиотензиновой системы – РАС) по сравнению с плацебо являются слабыми.

Несмотря на доминирующую схожесть действия различных классов препаратов по влиянию на большинство исходов, существуют также различия в их действии. Авторы метаанализа указывают, что «...диуретики превосходят антагонисты кальция, блокаторы РАС и все другие классы препаратов вместе взятые в предупреждении сердечной недостаточности, а блокаторы РАС – в предупреждении инсультов. Бета-блокаторы менее эффективны, чем все другие препараты, кроме диуретиков, в профилактике инсульта, но превосходят в этом отношении плацебо. По влиянию на другие конечные точки бета-блокаторы сравнимы с другими классами. Антагонисты кальция имеют преимущества перед бета-блокаторами, ИАПФ, блокаторами РАС и всеми другими классами препаратов вместе взятыми в уменьшении риска развития инсульта; блокаторы рецепторов ангиотензина II – в предупреждении коронарных событий, но они уступают всем другим классам препаратов по отдельности (за исключением бета-блокаторов) и вместе взятым классам препаратов в предупреждении сердечной недостаточности. По сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов антагонисты кальция незначительно, но достоверно более эффективны в снижении риска смерти от всех причин. Свидетельства о влиянии на общую смертность ограничены только данными для дигидропиридиновых антагонистов кальция. По сравнению с антагонистами кальция ИАПФ достоверно более эффективны в предупреждении сердечной недостаточности, но менее

Продолжение на стр. 44.

А.Д. Радченко, д.м.н., ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

К вопросу «Существует ли разница между антигипертензивными препаратами в снижении риска кардиоваскулярных событий?»

Продолжение. Начало на стр. 43.

эффективны в предупреждении инсульта. По сравнению с другими классами препаратов вместе взятыми ИАПФ в большей степени предупреждают развитие коронарных событий и в достоверно меньшей – инсультов.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II достоверно более эффективны, чем бета-блокаторы, в предупреждении инсульта и более эффективны, чем антагонисты кальция, в предупреждении сердечной недостаточности.

Они уступают антагонистам кальция и другим классам препаратов вместе взятым в снижении риска коронарных событий. И, наконец, ИАПФ и сартаны вместе взятые, как и блокаторы РАС, могут быть достоверно более эффективными, чем бета-блокаторы, но менее эффективными, чем диуретики и антагонисты кальция, в снижении риска инсульта, и достоверно более эффективными, чем антагонисты кальция или другие классы препаратов вместе взятые, но менее эффективными, чем диуретики, в предупреждении риска сердечной недостаточности».

По мнению авторов метаанализа, «...если сравнение каждого класса антигипертензивных препаратов со всеми другими вместе взятыми можно считать доказательством преимуществ или недостатков того или иного класса, то надо сказать, что диуретики имеют преимущества перед другими препаратами в снижении риска сердечной недостаточности, бета-блокаторы – проигрывают в предупреждении инсульта, антагонисты кальция более эффективно предупреждают возникновение инсульта и смерть от всех причин и менее эффективно – развитие сердечной недостаточности, ИАПФ имеют преимущества в предупреждении коронарных событий и определенные недостатки в снижении риска инсульта, сартаны менее эффективны в предупреждении коронарных событий».

В ходе оценки эффективности различных антигипертензивных препаратов в зависимости от кардиоваскулярного риска пациентов установлено, что «ни один из классов антигипертензивных препаратов по сравнению с другими вместе взятыми не был способен изменить свою относительную эффективность при различном уровне риска и поэтому не может быть предпочтительным для пациентов с более низким или с более высоким риском». Иными словами, не существует какого-либо препарата (или класса препаратов), который бы лучше «работал» у пациентов высокого или низкого риска, и «кардиоваскулярный риск не может быть критерием выбора препарата». Предыдущие метаанализы BPLTTC показали, что превентивная эффективность различных классов не зависит от возраста, пола и индекса массы тела пациентов [2-4]. Поэтому данные критерии также не должны быть основанием для выбора антигипертензивной терапии.

Основным доминирующим результатом множественного сравнения эффективности препаратов является отсутствие достоверных отличий между классами антигипертензивных препаратов по влиянию на основные исходы.

Нет данных, которые могут подтвердить и поддержать существование пошаговой или какой-нибудь другой схемы антигипертензивного лечения. Несомненно, существуют классовые особенности, например, антагонисты кальция более эффективны в предупреждении инсульта или ИАПФ – в предупреждении коронарных событий, или другие классы (диуретики, блокаторы РАС) – в предупреждении сердечной недостаточности. Это помогает в выборе класса препаратов при определенных специфических состояниях, но в реальной практике обычное антигипертензивное лечение направлено на предупреждение возникновения кардиоваскулярных событий, характер и локализация которых не могут быть предсказаны.

Поэтому врачам прежде всего необходимо концентрировать свое внимание на коррекции уровня АД у конкретного пациента. Цель может быть достигнута быстрее, если избегать препятствий в виде поисков неизвестных критериев, которые могут быть привлекательными для дебатов между авторами руководств или экспертами, но не для практического врача или для конкретного гипертензивного больного. Конечно, возможно существование индивидуальных отличий в ответе на различные антигипертензивные препараты и в их переносимости. И профессионализм врача как раз и заключается в том, чтобы минимизировать вероятность возникновения побочных реакций (хорошо знать показания и противопоказания), своевременно их выявить, вовремя изменить терапию в случае ее недостаточной эффективности.

Представленный метаанализ подтвердил целесообразность использования гибкой тактики в выборе препаратов, что отражено в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии 2013 года. Авторы отмечают, что «небольшие отличия во влиянии различных классов препаратов на исходы могут объяснять определенный выбор препарата, когда он осуществляется в рамках континуума кардиоваскулярных болезней – один тип событий, возможно, становится более вероятным или чаще встречается. Использование комбинированной терапии может предполагать дополняющее действие одного класса по отношению к другому и предупреждать различные неблагоприятные события. Наконец, в рамках сердечно-сосудистого континуума, в котором возникновение и прогрессирование поражения органа-мишени является важным этапом, возможные различия в воздействии разных антигипертензивных препаратов на органы-мишени могут повлиять на выбор, как предполагают рекомендации 2013 года».

Иными словами, если в определенной клинической ситуации врач может предсказать, что вероятность развития одного события выше, чем другого, то предпочтение следует отдавать определенному классу препаратов. Если это предсказать невозможно, необходимо просто контролировать АД или назначить эффективную комбинированную терапию, ведь разные классы препаратов в разной степени предупреждают возникновение тех или иных событий. Наличие поражения органов-мишеней также может способствовать выбору антигипертензивной терапии. Однако необходимо проведение долгосрочных рандомизированных исследований, которые бы доказали, что именно влияние препарата на орган-мишень способствовало большей эффективности в отношении влияния на конечные точки. Как правило, в проведенных ранее исследованиях изменения в органах-мишенях послужили лишь одним из объяснений преимуществ одной терапии перед другой (чаще отмечались различия в контроле АД – или аортального, или суточного, или пульсового).

Учитывая результаты метаанализа, которые ставят во главу лечения АГ обеспечение контроля АД, а не выбор терапии, перспективным выглядит назначение относительно нового блокатора рецепторов ангиотензина II азилсартана, который на украинском рынке представлен под торговым названием Эдарби (Takeda, Япония).

На сегодня этот препарат считается одним из наиболее эффективных сартанов в плане снижения АД с хорошим профилем безопасности (как и у всех представителей данной группы). Он выпускается в двух дозировках – 40 и 80 мг, кратность его приема составляет один раз в сутки. По своему антигипертензивному эффекту Эдарби не уступает, а по данным некоторых исследований, даже превосходит другие сартаны и ИАПФ рамиприл [5-8]. Так, в исследовании J. Bonner [6] азилсартан продемонстрировал преимущества в снижении АД по сравнению с рамиприлом (рис. 2). В этом исследовании частота ответа на терапию азилсартаном в средней и высокой дозах (40 и 80 мг/сут) составила порядка

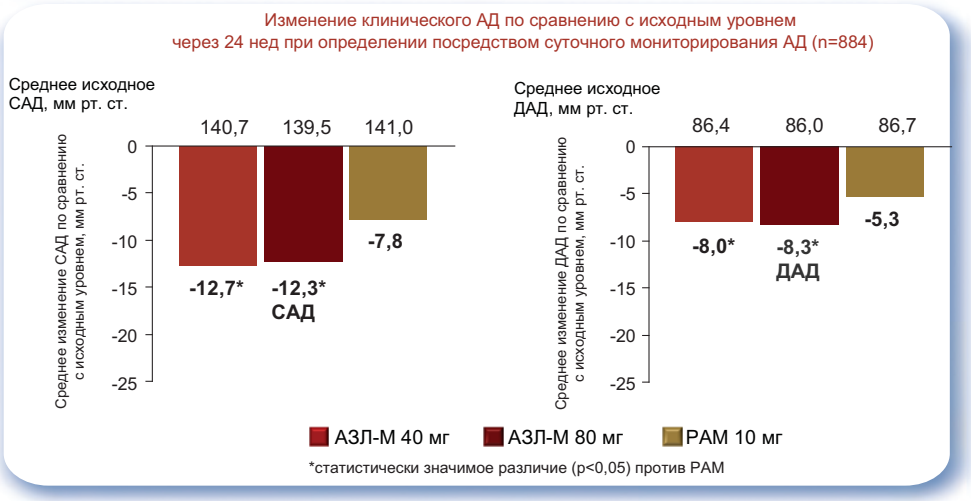


Рис. 2. Эдарби против рамиприла: изменение АД при суточном мониторировании через 24 нед

54%, тогда как рамиприл в максимальной дозе 10 мг/сут обеспечил необходимый эффект только в 34% случаев. Критериями ответа на лечение служили: снижение САД до уровня <140 мм рт. ст. или снижение на ≥20 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем; снижение ДАД до уровня <90 мм рт. ст. или снижение на ≥10 мм рт. ст. В исследовании D. Sica и соавт. с использованием суточного мониторирования антигипертензивный эффект азилсартана, применяемого в дозах 40 и 80 мг/сут, превзошел таковой валсартана, назначавшегося в максимальной дозе – 320 мг/сут [5]. В конце периода наблюдения (через 24 нед) количество пациентов, ответивших на терапию, в группе азилсартана составило 56 и 59% (для доз 40 и 80 мг соответственно), тогда как в группе валсартана этот показатель не превысил 47%. Эффективность препарата не зависит от пола, возраста и наличия сахарного диабета [9].

Событие	К-во иссл.	К-во событий/пациентов ИАПФ	БРА II	ΔСАД/ДАД	RR	Достоверность
Инсульт	3	413/8886	377/8842	1,01/0,61	1,09 (0,95-1,25)	0,95
Коронарные СН	3	423/8886	453/8842	1,01/0,61	0,89 (0,78-1,02)	0,90
Инсульт + коронар.	3	364/8886	406/8842	1,01/0,61	0,89 (0,78-1,02)	0,90
Инсульт + коронар. + СН	3	836/8886	830/8842	1,01/0,61	1,00 (0,91-1,10)	0,70
СС смерть	3	1200/8886	1236/884	1,01/0,61	0,97 (0,90-1,04)	0,60
Смерть общая	2	605/8706	601/8662	1,03/0,63	1,00 (0,90-1,12)	0,59
	2	1020/8706	995/8662	1,03/0,63	1,02 (0,94-1,11)	0,82

Лучше ИАПФ | Лучше БРА II

Рис. 3. Сравнение ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II на частоту развития кардиоваскулярных событий и смерти

Примечание: RR– соотношение рисков, БРА II – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

К сожалению, украинские врачи нечасто рекомендуют азилсартан своим пациентам. С одной стороны, это объясняется принадлежностью препарата к классу блокаторов рецепторов ангиотензина II, которые в целом редко (только в 5% случаев) назначаются в нашей стране. Чаще всего в Украине назначают ИАПФ (в монотерапии или в составе комбинации – почти 50% назначений), в отличие от европейских стран, где доля сартанов среди назначений составляет от 19,4% в Англии до 25% во Франции (по данным KANTAR HEALTH National Health and Wellness survey, 2010). Частично ограничения в выборе сартанов обусловлены мнением некоторых украинских экспертов, которые доказывают меньшее влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II, особенно по сравнению с ИАПФ, на частоту развития неблагоприятных событий или даже говорят об их вредном воздействии.

При этом ни в одном прямом сравнительном рандомизированном исследовании это не было показано, а настоящий метаанализ подтвердил отсутствие достоверной разницы во влиянии на конечные точки между ИАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II (рис. 3).

С другой стороны, врачей настораживает отсутствие данных по влиянию на долгосрочные конечные точки в отношении Эдарби. Врачи привыкли доверять только данным доказательной медицины. При этом они забывают, что снижение АД a priori способствует уменьшению частоты развития нежелательных событий. И в свете результатов представленного метаанализа не имеет значения, с помощью какого класса препаратов (или его представителя) это снижение АД достигается. Какой бы «супер-препарат» не назначался, если пациент к нему не чувствителен и АД не снижается, ожидать уменьшения частоты возникновения инсульта или инфаркта не приходится. Именно поэтому в ряде западных стран для регистрации антигипертензивного препарата необходимы только данные о принадлежности к определенному классу, безопасности и способности снижать АД не хуже (или лучше), чем у зарегистрированных ранее представителей этого класса.

Эдарби как раз и продемонстрировал эффективность в снижении АД и низкую частоту побочных реакций. Этот препарат зарегистрирован в Европе, США и Японии для лечения АГ и может широко применяться и в Украине как мощный и безопасный антигипертензивный препарат, который в перспективе должен способствовать улучшению ситуации в отношении контроля АД.

Украинским врачам необходимо использовать все преимущества нового препарата Эдарби в своей клинической практике.

Литература

1. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 5 Head-to-head comparisons of various class of antihypertensive drugs - overview and meta-analysis. J Hypertens. – 2015. – Vol. 33. – P. 1321-1341.
2. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists 'Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomized trials. BMJ. – 2008. – Vol. 336. – P. 1121-1123.
3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists'Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Eur Heart J 2008; 29: 2669-2680.
4. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists'Collaboration. Effects of Blood pressure lowering on cardiovascular risk according to baseline body-mass index: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2015; 385: 867-874.
5. Sica D., White W.B., Weber M.A. et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011; 13: 467-472.
6. Bonner G., Bakris G.L., Sica D. et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. J Hum Hypertens. 2013; 27: 479-486.
7. Bakris G.L., Sica D., Weber M. et al. Comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011; 13: 81-88.
8. White W.B., Weber M.A., Sica D. et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with Stages 1 and 2 hypertension. Hypertension. 2011; 57: 413-420.
9. White W.B., Weber M.A., Sica D. et al. The effects of azilsartan medoxomil compared with olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in diabetic and pre-diabetic patients. Presented at: 22nd Scientific Meeting of the European Society of Hypertension. April 26-29, 2012. London, United Kingdom.

EDAR-PUB-092015-45

В.Ю. Жаринова, д.м.н., профессор, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Эндотелиальная дисфункция как мультидисциплинарная проблема



В.Ю. Жаринова

В медицине, как в любой науке, ежегодно, ежемесячно и даже ежедневно происходят десятки открытий, направленных на усовершенствование подходов к профилактике, диагностике и лечению различных заболеваний. Часть этих открытий теряется в общем потоке информации, часть является определенным вкладом в развитие конкретного направления. Многие со временем утрачивают актуальность и пересматриваются в процессе получения новых знаний. Однако иногда в бурном потоке научной мысли рождаются идеи, реализация которых поистине революционна не только для конкретного научного направления, но и для медицины в целом.

Одним из таких открытий конца XX века стала идентификация окиси азота как биологического агента, вырабатываемого эндотелием с целью регуляции тонуса сосудистой стенки. Несмотря на то что в 2015 году исполняется 35 лет с момента установления профессором фармакологии из Государственного университета Нью-Йорка (Бруклин), доктором Ф. Ферчготтом биологической роли «эндотелиального фактора релаксации сосудов», его открытие не только не забылось, но и послужило основой для развития принципиально нового направления в медицинской науке, которое в XXI веке можно смело назвать эрой эндотелиальной дисфункции.

Началом этой эры может считаться получение в 1998 году авторами открытия молекулы NO – Робертом Ф. Ферчготтом, Луисом Дж. Игнарро и Феридом Мурадом – Нобелевской премии в области биологии и медицины, а ее развитие, охватившее практически все области медицины, продолжается до сих пор.

Изучение роли функционального состояния эндотелия в патогенезе различных заболеваний является темой научных изысканий большинства ведущих исследовательских центров мира. Украинские ученые также внесли существенный вклад в изучение данной проблемы. Цикл научных трудов «Дослідження фундаментальних механізмів дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань», авторами которого были академики О.В. Коркушко, В.В. Безруков, Л.Т. Малая, А.А. Мойбенко, А.В. Стефанов, В.А. Сагач, В.В. Фролькис, профессора О.К. Кульчицкий, А.И. Соловьев, М.М. Ткаченко, в 2003 году был удостоен Государственной премии Украины.

Следует отметить, что изучение функциональных свойств эндотелия и их нарушений начиналось именно с сердечно-сосудистой системы. В результате этих исследований было показано, что эндотелиальные клетки образуют единый слой клеток, выстилающий сосудистую и лимфатическую системы и создающий полупроницаемый барьер между кровью и лимфой в сосудах и окружающими тканями. Эндотелий состоит из от 1 до 6×10^{13} эндотелиальных клеток (ЭК), площадь покрытия которых – более 1000 м^2. Эндотелиальные клетки различных сосудистых зон имеют разную форму, различный набор рецепторов и поверхностных липополисахаридов. Неоднородность ЭК способствует разнообразию их функций на различных участках сосудистой системы.

Кроме выполнения роли физического барьера, эндотелий участвует в модуляции метаболического гомеостаза (трофическая функция), сосудистой гемодинамики (тоническая функция), проницаемости сосудов, регулировании коагуляции и клеточной экстравазации. В состоянии покоя ЭК вырабатывают сбалансированное количество эндотелиальных факторов для поддержания стабильности внутрисосудистого гомеостаза, однако при различных патологических ситуациях приобретают способность к избыточной выработке прокоагулянтов, факторов воспаления, сосудосуживающих агентов, ростовых факторов, молекул адгезии, рецепторов, активирующих состояние иммунной системы, и т.д. Это состояние дисбаланса между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов, получило название «дисфункция эндотелия». На сегодняшний день доказано, что эндотелиальная дисфункция лежит в основе патогенеза большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе таких социально значимых, как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия (АГ), сердечная недостаточность (СН).

Учитывая важную роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе кардиоваскулярной патологии, особое внимание при назначении терапии уделяется эндотелийпротекторным свойствам препаратов.

Следует отметить, что почти все классы препаратов, используемые для лечения кардиоваскулярной патологии, за исключением тиазидных диуретиков и бета-адреноблокаторов первого поколения, обладают теми или иными эндотелиопротекторными свойствами.

Лекарственные препараты, потенциально способные воздействовать на функцию эндотелия, можно разделить на несколько основных категорий:

• замещающие естественные протекторные эндотелиальные субстанции (стабильные аналоги PGI2, нитровазодилататоры, r-tPA);

• ингибиторы или антагонисты эндотелиальных констрикторных факторов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ТхА2-синтетазы и антагонисты ТхФ2-рецепторов, эндотелина-1);

• препараты, регулирующие выработку оксида азота (NO) – основного модулятора всех позитивных функций эндотелия. Данный класс препаратов может быть разделен на такие группы:

а) предшественники NO – препараты L-аргинина;

б) модуляторы активности эндотелиальной NOS, патогенетическая роль которой в развитии эндотелиальной дисфункции активно обсуждается в современной литературе;

в) препараты, улучшающие периферическую функцию NO.

Последние два класса препаратов не являются моноклассами. К ним можно отнести L-аргинин, ИАПФ, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы последних поколений, гиполипидемические препараты, антиоксиданты, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты и т.д.

Наиболее широко изучено влияние на функцию эндотелия препаратов, блокирующих РААС (ИАПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II).

Хорошо известно, что участие АПФ в регуляции сосудистого тонуса реализуется через синтез мощного вазоконстриктора ангиотензина II (АТII), оказывающего влияние посредством стимуляции АТ1-рецепторов гладкомышечных клеток сосудов. Кроме того, АТII стимулирует высвобождение эндотелина-1 – одного из основных эндотелиальных вазоконстрикторов. Одновременно стимулируются процессы окислительного стресса, синтезируются многочисленные факторы роста и митогены (bFGF – фактор роста фибробластов, PDGF – тромбоцитарный фактор роста, TGF-b1 – трансформирующий фактор роста бета и др.), под действием которых изменяется структура сосудистой стенки. В связи с этим блокада синтеза ангиотензина II оказывает выраженное эндотелиопротекторное действие.

Другой механизм, более сопряженный собственно с эндотелиальной дисфункцией, связан со свойством АПФ ускорять деградацию брадикинина. Вторичными мессенджерами брадикинина являются NO, простагландины, простациклин, тканевой активатор плазминогена, эндотелиальный фактор гиперполяризации. Повышение активности АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых В2-рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза эндотелиального фактора релаксации (ЭФР) – NO и повышению тонуса гладкомышечных клеток сосудов.

Весомый вклад в восстановление функции эндотелия при атеросклерозе вносят ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – статины. Исследования показали, что одним из наиболее ярких нелипидных эффектов этих препаратов является их способность улучшать функцию эндотелия.

Эндотелиопротекторный эффект статинов обусловлен тем, что на поверхности эндотелия расположены специализированные рецепторы к различным макромолекулам, в частности к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП). Показано, что при гиперхолестеринемии изменяется структура эндотелия: увеличивается содержание холестерина (ХС) и соотношение ХС/фосфолипиды в мембране эндотелиальных клеток, что приводит к нарушению барьерной функции эндотелия и повышению его проницаемости для ЛПНП. Результатом указанных трансформаций является образование атеросклеротических бляшек. Соответственно, нормализация липидного обмена под влиянием терапии статинами препятствует в том числе эндотелийзависимому механизму прогрессирования атеросклероза.

Однако эндотелиопротекторный механизм действия статинов связан не только с их гиполипидемическим эффектом. В 1997 г. Laufs и соавт. показали, что статины могут повышать активность эндотелиальной NO-синтазы в культуре эндотелиальных клеток человека путем стабилизации ее мРНК. Впоследствии установили, что статины стимулируют экспрессию эндотелиальной NO-синтазы преимущественно благодаря воздействию на посттранскрипционные механизмы. Были обнаружены и другие механизмы действия статинов на активность эндотелиальной NO-синтазы. Kureishi и соавт. продемонстрировали, что симвастатин может быстро активировать протеинкиназу в эндотелиальных клетках, что в свою очередь приводит к фосфорилированию эндотелиальной NO-синтазы, в результате чего повышается ее активность и стимулируется синтез NO. Другим механизмом, благодаря которому статины могут увеличивать продукцию NO, является их способность подавлять экспрессию кавеолина-1, который снижает активность эндотелиальной NO-синтазы, связываясь с этим ферментом. Результаты экспериментальных исследований, посвященных изучению эндотелиопротекторных свойств статинов, получили многочисленные клинические подтверждения в локальных и международных исследованиях, что позволило считать препараты данного класса одними из основных эндотелиопротекторов.

Антагонисты кальция (АК) дигидропиридинового ряда (нифедипин, амлодипин, лацидипин, пранидипин, фелодипин) в эксперименте и в клинических исследованиях также способствовали улучшению эндотелийзависимой вазодилатации за счет увеличения уровня NO. Выявлено несколько механизмов усиления высвобождения NO на фоне лечения АК: увеличение концентрации цГМФ в ГМК, повышение активности супероксиддисмутазы в эндотелиальных клетках, что блокировало разрушение NO. Кроме того, АК оказывают ангиопротекторный эффект, обусловленный снижением тока Ca^{2+} через L-каналы, торможением агрегации тромбоцитов, уменьшением адгезии моноцитов, инактивацией эндотелина. АК также ингибируют экспрессию молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1. В исследованиях VHAS (верапамил), PREVENT (амлодипин), INSIGHT (нифедипин) и ELSA (лацидипин) результаты оценки толщины комплекса интима-медиа показали, что АК замедляют развитие атеросклеротического поражения сонных артерий у больных АГ.

Определенный вклад в улучшение функциональных свойств эндотелия вносят отдельные представители класса бета-адреноблокаторов.

Экспериментальные исследования селективных бета-адреноблокаторов целипролола, бопиндолола и небиволола продемонстрировали способность этих препаратов корректировать эндотелиальную дисфункцию при АГ. Предположительно стимуляция синтеза NO была опосредована блокадой эндотелиальных 5-НТ-1а серотониновых рецепторов.

С точки зрения коррекции эндотелиальной дисфункции среди бета-адреноблокаторов наиболее интересен небиволол – гипотензивный препарат, который по эффективности превосходит амлодипин, лизиноприл и диуретики. Небиволол обладает наивысшей селективностью к β_1-адренорецепторам и способен активировать синтез NO в эндотелии. В сравнительных клинических исследованиях этот препарат повышал релаксационные свойства эндотелия, тогда как бета-адреноблокаторы второго поколения (атенолол) не влияли на сосудистый тонус. Установлено, что вазодилатирующий эффект небиволола не связан с блокадой бета-адренорецепторов. Основой ангиопротекторного и антиатеросклеротического свойств этого препарата является его способность стимулировать продукцию NO.

Как уже было отмечено, эндотелиальная дисфункция – важный компонент патогенеза различных заболеваний, однако этот механизм не является однонаправленно универсальным.

В зависимости от особенностей патогенеза того или иного заболевания задействуются различные функциональные свойства эндотелия, в результате чего «позитивный» и «негативный» вклад эндотелиальной дисфункции в патологические процессы может различаться, вплоть до диаметрально противоположных.

Ярким примером этого может служить роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярной патологии и опухолевого процесса.

Так, при АГ, атеросклерозе, хронической СН (ХСН), в условиях хронической гипоксии тканей, значительного ухудшения кровотока в микрососудах, связанного с рарефикацией капилляров при АГ, сладж-феноменом при ХСН, усилением тромбообразования и накоплением модифицированных липопротеидов при атеросклерозе, требуется активная стимуляция выработки ростовых факторов, в первую очередь фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) для

Продолжение на стр. 48.

АМЛОДИПІН

ВАЛСАРТАН

ДІФОРС



ДИФОРС 160
Валсартан 160 мг + амлодипин 5 мг

ДИФОРС 80
Валсартан 80 мг + амлодипин 5 мг

ДИФОРС XL
Валсартан 160 мг + амлодипин 10 мг

АМЛОДИПІН / ВАЛСАРТАН
Відкривається нова високоефективна і більш безпечна можливість лікування хворих на артеріальну гіпертензію[1]

Інструкція по застосуванню препарату ДІФОРС 80, ДІФОРС 160, ДІФОРС XL*

Склад: діючі речовини: амлодипіну бесілат та валсартан. 1 таблетка містить амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 80 мг валсартану або амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 160 мг валсартану, Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Код АТС C09D B01Показання. Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється монопрепаратом. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза — 1 таблетка на добу. Для пацієнтів літнього віку рекомендовані звичайні дозові схеми. Максимальна добова доза — 1 таблетка Діфорсу 80 або 1 таблетка Діфорсу 160, (максимально допустимі дози компонентів препарату — 10 мг за вмістом амлодипіну, 320 мг за вмістом валсартану). Побічні реакції: назофарингіт, грипоподібні симптоми, гіперчутливість, головний біль, запаморочення, сонливість. Діфорс може спричиняти побічні реакції, раніше відзначені для одного з компонентів препарату. Застосування у період вагітності або годування груддю. Як і будь-який препарат, який прямо впливає на систему ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС), Діфорс не застосовують під час вагітності або жінкам, які планують вагітність. Діти. Препарат не рекомендовано призначати дітям через відсутність даних щодо безпеки та ефективності. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Однак пацієнти, у яких виникає запаморочення чи відчуття слабкості після прийому препарату, повинні утримуватися від керування автотранспортом та роботи з потенційно небезпечними механізмами.

Категорія відпуску. За рецептом.

*Повна інформація міститься в інструкції по застосуванню препарату Діфорс 80, Діфорс160, Діфорс XL. 1. Ю.А.Карпов, Антигипертензивная эффективность и перспективы клинического применения нового комбинированного препарата Эксфорж . Consilium Medicum том 11 / №1 2009;

UA/12365/01/02 Наказ МОЗ України від 9.07.2012 №503
UA/12365/01/01 Наказ МОЗ України від 9.07.2012 №503

З турботою про співвітчизника

ФАРМАСТАРТ

Обзор доказательной базы комбинации валсартана и амлодипина

Исходя из данных об уровне смертности от сердечно-сосудистых (СС) заболеваний (в странах Западной Европы ее доля составляет 40-50% в структуре общей смертности, а в Украине – более 60%), поиск наиболее рациональных фармакотерапевтических подходов в лечении кардиологической патологии на сегодняшний день более чем оправдан. Адекватное применение комбинаций лекарственных средств с доказанной эффективностью, дифференцированный индивидуальный подбор терапии открывает большие возможности в отношении влияния на продолжительность и качество жизни кардиологических больных. Важно также отметить, что для профилактики неблагоприятных исходов СС-заболеваний целесообразно использование препаратов, обладающих множественными органопротекторными эффектами. На сегодняшний день очевидна польза сочетанного применения антигипертензивных средств у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) для достижения контроля артериального давления (АД). Использование комбинированной терапии позволяет не только достичь целевых цифр АД в более короткие сроки, но и предупредить повреждение органов-мишеней.

Учитывая роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патофизиологии АГ, ключевым компонентом комбинированной антигипертензивной терапии являются ингибиторы РААС, что отражено в современных рекомендациях. Представители этого класса – блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – не только эффективно снижают АД, но и уменьшают СС-риск и улучшают долгосрочный прогноз. Кроме того, БРА обладают благоприятным профилем безопасности и переносимости, что выгодно отличает их от некоторых других антигипертензивных препаратов.

Одна из широко использующихся сегодня антигипертензивных комбинаций – БРА и антагонисты кальция (АК). Комбинация БРА и АК эффективна в лечении АГ у пациентов с неудовлетворительным контролем АД на фоне монотерапии (D. Nash, M.S. McNamara, 2009), а также обладает дополнительными преимуществами у пациентов с АГ высокого риска (сердечно-сосудистой патологией в анамнезе, поражениями органов-мишеней, сахарным диабетом – СД, хроническим заболеванием почек). Как показано во многих обзорных исследованиях, использование комбинации БРА и АК (валсартана и амлодипина) имеет преимущества в виде улучшения кардиоваскулярных исходов у пациентов с АГ, не связанных непосредственно со снижением АД (B. Gojanovic et al., 2008; M.R. Weir, G.L. Bakris, 2008; B. Dahlof, 2009).

Комбинация валсартана и амлодипина хорошо изучена, и далее мы рассмотрим результаты рандомизированных двойных слепых исследований, в которых оценивали ее эффективность у пациентов с АГ.

T. Philipp и соавт. (2007) в двух многоцентровых международных плацебо-контролируемых исследованиях сравнивали антигипертензивную эффективность различных комбинаций амлодипина и валсартана с монотерапией этими препаратами у пациентов с АГ легкой и средней степени тяжести (диастолическое АД ≥95 мм рт. ст. и <110 мм рт. ст.). В большинстве случаев (за исключением случаев применения комбинаций с амлодипином в дозе 2,5 мг) комбинированная терапия в обоих исследованиях ассоциировалась с более выраженным снижением средних значений систолического и диастолического АД (сСАД и сДАД) по сравнению с монотерапией валсартаном или амлодипином, или плацебо.

Высокая эффективность в снижении и контроле АД была продемонстрирована также в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании M. Destro и соавт. длительностью 8 нед с участием пациентов с АГ 2 стадии (САД ≥160 мм рт. ст. и <200 мм рт. ст.). Через 4 нед лечения комбинацией амлодипина (дозу титровали с 5 мг до 10 мг) и валсартана 160 мг у пациентов с исходным уровнем САД ≥180 мм рт. ст. его снижение составило 40,1 мм рт. ст., а у получавших только амлодипин – 31,7 мм рт. ст. Авторы пришли к выводу о целесообразности комбинированного применения у пациентов с АГ 2 стадии амлодипина и валсартана, исходя из их взаимодополняющих механизмов действия.

В международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом с активным контролем в параллельных группах исследовании D. Poldermans и соавт. (2007) сравнивали эффективность комбинаций амлодипин + валсартан и лизиноприл + гидрохлортиазид у пациентов с АГ 2 стадии (исходный уровень сДАД ≥110 мм рт. ст. и <120 мм рт. ст.). В течение первых 2 нед пациенты получали комбинацию амлодипина и валсартана в дозе 5/160 мг или лизиноприл + гидрохлортиазид в дозе 10/12,5 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем осуществляли титрование дозы до 10/160 и 20/12,5 мг соответственно; лечение длилось 6 нед. Обе схемы продемонстрировали эффективность в снижении АД, однако лечение комбинацией амлодипин + валсартан в подгруппе пациентов старше 65 лет привело к несколько более выраженному снижению сСАД и сДАД по сравнению с комбинацией лизиноприл + гидрохлортиазид. Так, в первом случае снижение сСАД и сДАД составило 38,8 и 32,7 мм рт. ст., во втором – 31,0 и 29,8 мм рт. ст. Снижение сСАД и сДАД в подгруппе пациентов с начальным сСАД ≥180 мм рт. ст. на фоне приема комбинации амлодипина и валсартана составило 43,0 и 26,1 мм рт. ст. ($p<0,001$), а при приеме комбинации лизиноприл + гидрохлортиазид – 31,2 и 21,7 мм рт. ст. ($p<0,002$).

Группа ученых (Y. Allemann et al., 2008) в рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании изучала целесообразность использования схемы прямого перехода на прием комбинации амлодипина и валсартана у пациентов, ранее не достигших контроля АД на фоне монотерапии. Больных перевели на прием 5/160 или 10/160 мг амлодипина/валсартана на протяжении 16 нед. Первичной конечной точки – целевого уровня АД <140/90 мм рт. ст. (для пациентов с СД – <130/80 мм рт. ст.) на 16-й неделе достигли 72,7% пациентов, принимавших комбинацию амодипин + валсартан 5/160 мг, и 74,8% больных, получавших данную комбинацию в дозировках 10/160 мг. Прогрессивное снижение сСАД и сДАД от исходного до значения на 16-й неделе было более выражено у пациентов, которым амлодипин в составе комбинации назначали в дозе 10 мг (на 20,0/11,6 мм рт. ст.) по сравнению с больными, получавшими комбинацию с амлодипином 5 мг (на 17,5/10,4 мм рт. ст.). Следует подчеркнуть, что снижение АД достигалось при применении обоих режимов лечения независимо от предшествующей монотерапии, тяжести АГ, наличия СД, величины индекса массы тела и возраста.

Целесообразность использования комбинации амлодипин + валсартан при неэффективности предшествующей монотерапии у пациентов с легкой или средней степенью тяжести гипертензии (ДАД ≥95 мм рт. ст. и <110 мм рт. ст.) продемонстрировали W. Sinkiewicz и соавт. (2009). Пациентам, не достигшим целевых уровней АД на фоне монотерапии валсартаном 160 мг, был предложен переход на прием комбинации амлодипин + валсартан (5/160 или 10/160 мг). Через 8 нед лечения снижение сСАД и сДАД составило 12,2 и 9,6 мм рт. ст. при приеме амлодипина/валсартана в дозах 5/160 мг. Использование этой же комбинации с увеличенной дозой амлодипина – 10 мг – приводило к снижению сСАД и сДАД на 14,3 и 11,5 мм рт. ст. Для сравнения, монотерапия валсартаном обеспечивала снижение сСАД и сДАД на 8,3 и 6,7 мм рт. ст. Частота ответа на терапию (достижение уровня ДАД <90 мм рт. ст. или снижение от исходного на ≥10 мм рт. ст.) также была достоверно большей при комбинированном лечении (68 и 81% для амлодипина/валсартана 5/160 мг и 10/160 мг соответственно) по сравнению с группой монотерапии (57%). Обе схемы комбинированной терапии (с включением амлодипина 5 мг и 10 мг) были более эффективными по сравнению с монотерапией вне зависимости от возраста (<65 или ≥65 лет).

Отдельно следует упомянуть о результатах открытого многоцентрового клинического исследования P. Trenkwalder и соавт. (2008), в котором оценивали эффективность комбинации амлодипина и валсартана 10/160 мг у пациентов, не достигших целевых значений АД на фоне приема комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и АК. Комбинацию амлодипина и валсартана назначали пациентам, у которых прием рамиприла 5 мг и фелодипина 5 мг на протяжении 5 нед не привел к достижению целевого значения САД (<140 мм рт. ст.) Через 5 нед лечения комбинацией амлодипин + валсартан удалось достичь клинически и статистически значимого дополнительного снижения САД на 15,4 мм рт. ст. и ДАД на 7,0 мм рт. ст.

Комбинация амлодипина и валсартана хорошо переносилась пациентами во всех перечисленных исследованиях. Побочные эффекты если и возникали, то не приводили к прекращению лечения. Наиболее частым побочным эффектом был хорошо известный и характерный для АК периферический отек. Однако развитие этого побочного эффекта регистрировали несколько чаще на фоне монотерапии амлодипином (D. Nash, M.S. McNamara, 2009).

Таким образом, комбинация амлодипина и валсартана является более эффективной в лечении АГ, чем отдельные ее компоненты, что обусловлено взаимодополняющим антигипертензивным эффектом этих препаратов. Важным преимуществом данной комбинации является также усиление органопротекторных эффектов лечения. Валсартан и амлодипин – препараты с длительным (не менее 24 ч) антигипертензивным эффектом, позволяющим эффективно контролировать уровень АД на протяжении суток при однократном применении. Кроме того, оба препарата обладают важными индивидуальными свойствами, которые, дополняя друг друга, вносят большой вклад в улучшение прогноза больных.

В исследованиях PREVENT, CAPARES и CAMELOT доказано, что амлодипин обладает атеросклеротическим эффектом, который сопровождается достоверным снижением частоты СС-осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца. Интересно, что в исследовании CAMELOT, в котором впервые продемонстрирована возможность торможения атеросклеротического процесса в коронарных сосудах на фоне длительной терапии амлодипином, наиболее значимый эффект наблюдался у пациентов с АГ. В этом исследовании амлодипин продемонстрировал преимущества не только перед плацебо, но и перед ИАПФ эналаприлом, что, по мнению авторов, обусловлено сочетанием у него антиишемического, антиатеросклеротического и антиангинального эффектов. Валсартан обладает выраженными кардио- и нефропротекторным эффектами, которые клинически реализуются в снижении частоты СС-осложнений и смерти, что было продемонстрировано во многих рандомизированных исследованиях с участием различных категорий кардиологических пациентов.

По данным современных зарубежных публикаций, комбинация амлодипина и валсартана хорошо переносится большинством пациентов с АГ, включая пожилых, с резкими подъемами АД, предиабетом и диабетом, кардиометаболическим синдромом, ожирением.

Согласно международным и национальным рекомендациям по лечению АГ достижению высокого комплайенса в значительной степени способствует назначение фиксированных антигипертензивных комбинаций, обеспечивающих хороший контроль АД и долгосрочную приверженность пациентов к лечению (G. Mancia et al., 2007; Є.П. Свіщенко і співавт., 2008). Применение фиксированных комбинаций препаратов различных классов с длительным антигипертензивным эффектом по максимально упрощенной схеме лечения «1 таблетка в сутки» – это оптимальный выбор для многих больных АГ с коморбидностями и плохой приверженностью к лечению, нарушением когнитивных функций, а также пациентов пожилого возраста. На украинском рынке зарегистрирована фиксированная комбинация амлодипина и валсартана – препарат Дифорс с различными дозировками компонентов – 5/80, 5/160, 10/160.

Высокая эффективность, хорошая переносимость и, что важно, доступная для украинских пациентов стоимость препарата Дифорс позволяют проводить длительную антигипертензивную терапию, отвечающую современным международным стандартам, и предупреждать тяжелые СС-осложнения АГ.

Подготовили ***Анна Жуковская*** *и* ***Наталья Очеретяная***

В.Ю. Жаринова, д.м.н., профессор,
ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Эндотелиальная дисфункция как мультидисциплинарная проблема

Продолжение. Начало на стр. 45.

инициации роста новых сосудов и улучшения васкуляризации тканей. В то же время при онкологических заболеваниях способность эндотелия к активации неоваскулогенеза является губительной.

Предположение о взаимосвязи опухолевого процесса с активностью васкуляризации тканей впервые было высказано в 1971 году в статье американского хирурга Джуды Фолкмана. Автор статьи писал, что рост опухолей, превышающих в диаметре несколько миллиметров, возможен только в случае формирования и прорастания в них мелких капилляров. В 1982 году американские ученые Ваупель, Каллиновски и Окуниефф показали, что во всех злокачественных опухолях действительно происходит интенсивное новообразование сосудов. Верно и обратное – если образование новых сосудов прекращается, то дальнейший рост опухоли становится невозможен. Учитывая, что активность неоваскуляризации непосредственно регулируется ростовыми факторами, самым важным из которых является ФРЭС, открытый в 1989 году французским медиком Наполеоном Феррара, участие эндотелия в патогенезе опухолевых заболеваний становится очевидным.

Безусловно, выработка эндотелием ростовых факторов – процесс не бесконтрольный: физиологический васкулогенез регулируется уровнем тромбоспондина, ангиостатина и эндостатина, некоторыми гормонами, фрагментами гепарина и другими агентами, однако на определенном этапе развивающегося патологического процесса физиологические механизмы защиты теряют необходимую эффективность. Смещение равновесия в сторону избыточного формирования новых сосудов происходит не только при онкологических заболеваниях, но и при диабете (ретинопатия), ревматоидном артрите и т.д.

С учетом важности неоваскулогенеза в патогенезе опухолевого процесса предложено несколько классов препаратов, механизм действия которых связан с подавлением роста сосудов в опухолевых тканях. Первый класс веществ – соединения, непосредственно блокирующие рост эндотелиальных клеток. К этой категории веществ относится уже упомянутый природный белок эндостатин. Его синтетический аналог комбретастатин А4 – химическая модификация соединения, содержащегося в древесине южноафриканского дерева Combretum caffrum. Ко второй группе препаратов, тормозящих рост сосудов, относятся природные или синтетические вещества, так или иначе блокирующие передачу сигнала на рецепторы факторов роста. Клинические испытания проходят препараты антител к ФРЭС, которые эффективно блокируют рецепторы ФРЭС, не позволяя молекуле фактора роста запустить биохимический каскад, приводящий к прорастанию новых сосудов. К третьей группе веществ, подавляющих прорастание сосудов, а следовательно, и рост опухоли, относятся блокаторы (ингибиторы) активности опухолевых ферментов – металлопротеаз, которые разрушают внеклеточный матрикс и оболочку сосуда, предоставляя клеткам эндотелия возможность мигрировать в сторону опухоли.

Общим недостатком всех классов препаратов этого ряда является невозможность локального ингибирования ангиогенеза в опухолевых тканях. Этот недостаток привел к значительному росту частоты нежелательных кардиоваскулярных событий у пациентов и ограничению широкого использования данного класса препаратов.

Одним из наиболее сложных заболеваний с позиции вовлеченности в его патогенез функциональных свойств эндотелия является сахарный диабет (СД). Выше уже было указано, что одно из самых частых осложнений диабета – ретинопатия – обусловлено патологической гиперваскуляризацией тканей, то есть требует контроля выработки ростовых факторов.

В то же время это далеко не единственная связь СД с эндотелиальной дисфункцией. Ведущее значение в формировании дисфункции эндотелия при СД имеет повреждающее действие гипергликемии, с которой связано неферментативное гликозилирование белков, изменяющее структуру рецепторного аппарата эндотелия и его чувствительность к инсулину, полиоловый путь метаболизма глюкозы и способность гипергликемии индуцировать свободнорадикальное окисление (СРО) в печени, сердечной мышце, почках. В условиях окислительного стресса нарушение функции эндотелия может быть обусловлено либо сниженной продукцией эндотелиальными клетками NO, либо нарушением его биодоступности как важнейшего вазодилатирующего фактора. В свою очередь сниженная продукция NO связана с низкой экспрессией фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), с его пониженной активностью или ускоренным распадом NO, так как взаимодействие NO с супероксид анион радикалом (O_2^-) происходит в 3 раза быстрее, чем реакция дисмутации O_2^- – супероксиддисмутазой (СОД), а образующийся при этом пероксинитрит оказывается повреждающим фактором. Необходимо помнить, что указанные нарушения носят системно-органный характер и служат предпосылкой для прогрессирования заболевания и развития полиорганных осложнений.

В связи с этим пациентам с СД следует назначать лечение с учетом функционального состояния эндотелия.

К сожалению, результаты изучения влияния сахароснижающих препаратов на эндотелиальную функцию свидетельствуют о том, что не все классы препаратов, используемые для лечения СД, обладают доказанными эндотелиопротекторными свойствами.

Более убедительную доказательную базу как эндотелиопротектор имеет метформин. В субисследовании UKPDS было отмечено, что монотерапия метформином, в отличие от применения инсулина и препаратов сульфонилмочевины, способствовала снижению уровня макрососудистой смертности. Этот эффект не был связан с гипогликемическими свойствами препарата и коррелировал со снижением уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (эндотелиального фактора фибринолиза).

Данные, полученные в эксперименте, продемонстрировали способность метформина активировать АМФ-активируемую протеинкиназу (АМФПК), являющуюся новой потенциальной мишенью для восстановления функции эндотелия. Стимуляция метформином АМФПК приводит к активации eNOS и увеличению выработки NO, повышению биодоступности последнего и уменьшению продукции супероксида эндотелиальными клетками.

В отличие от метформина данные об эндотелиопротекторных свойствах второго по назначаемости класса антидиабетических препаратов – сульфонилмочевины – не столь однозначны. Так, существуют сведения о негативном воздействии препаратов указанного класса на эндотелий, увеличении риска развития СН и аритмий на фоне их приема. Результаты экспериментальных исследований, показавшие отсутствие способности к стимуляции глимепиридом синтеза NO in vitro, подтвердили недостаточную эндотелиопротекторную эффективность препаратов сульфонилмочевины. И хотя исследование UKPDS не продемонстрировало увеличения смертности пациентов, принимавших препараты данного класса, по сравнению с терапией другими лекарственными средствами, их эффективность для профилактики сосудистых событий уступала таковой метформина.

Не связан с улучшением функционального состояния эндотелия и клинический эффект инсулина. Это объясняется тем, что эндотелиальные клетки секретируют инсулин-независимый тип рецепторов транспортеров глюкозы. Вместе с тем в эксперименте показано, что воздействие инсулина на специфические рецепторы в коронарных артериях стимулирует активацию eNOS с последующей выработкой NO, а также существуют данные о снижении апоптоза эндотелиальных клеток умбиликальных вен на фоне приема инсулина, но эти сведения пока что не имеют клинического значения.

В последние годы все более важную роль в терапии СД играют агонисты ГПП-1. Следует отметить, что препараты этого класса наряду с высокой антидиабетической эффективностью обладают доказанными эндотелиопротекторными свойствами. Так, у экспериментальных крыс постоянная инфузия ГПП-1 улучшала эндотелиальную функцию и препятствовала возникновению АГ, у собак с дилатационной кардиомиопатией улучшила целый ряд важных показателей, включая сократительную способность миокарда и захват глюкозы миокардиоцитами. Пилотные клинические исследования подтвердили наличие эндотелиопротекторных свойств ГПП-1: 2-часовая инфузия ГПП-1 улучшила эндотелиальную функцию у больных со стабильной стенокардией на фоне СД 2 типа. По последним данным, одна подкожная инъекция препарата ГПП-1 способствовала уменьшению постпрандиальной эндотелиальной дисфункции после приема жирной пищи у пациентов с вновь диагностированным СД 2 типа.

Эти открытия могут иметь важное клиническое значение, поскольку эндотелиальная дисфункция является одним из предположительных причинных факторов развития хронических диабетических осложнений. Говоря о патогенетическом вкладе эндотелия в развитие патологических состояний, нельзя не остановиться на роли эндотелиальной дисфункции в аутоиммунных процессах. В последние годы доказано, что эндотелий принимает активное участие в функционировании системы главного комплекса гистосовместимости (МНС), а именно регулирует активность клеток иммунной системы путем выработки про- и противовоспалительных цитокинов, молекул адгезии, ростовых факторов и т.д., стимулирует экспрессию молекул МНС I и МНС II, увеличивает презентацию антигена и миграцию антиген-специфических лимфоцитов к месту повреждения, участвует в формировании клеток памяти, то есть является полноценным органом иммунной системы, нарушение функции которого лежит в основе патогенеза значительного количества системных аутоиммунных процессов.

Таким образом, представленные данные продемонстрировали, что эндотелиальная дисфункция играет важную роль в развитии и прогрессировании значительного числа патогенетически не связанных заболеваний. Это подтверждает важность и необходимость оценки функционального состояния эндотелия при диагностике и выборе терапии практически всех социально значимых заболеваний.

На сегодняшний день предложено достаточно большое количество диагностических тестов и биомаркеров, позволяющих оценить состояние той или иной функции эндотелиальных клеток.

Наиболее универсальным методом оценки функционального состояния эндотелия, широко внедренным в клиническую практику в первую очередь врачей-кардиологов, остается дуплексное УЗИ периферических артерий с оценкой изменения диаметра плечевой артерии до и после ишемии конечности. Нарушение потокзависимой дилатации плечевой артерии является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Кроме данного метода, актуальными для оценки функционального состояния эндотелия являются:

- окклюзионная плетизмография;
- коронарография под контролем УЗИ;
- рентгенологические методы;
- магнитно-резонансная томография;
- определение уровня эндотелиальных медиаторов в плазме;
- оценка микроальбуминурии;
- определение уровня десквамированных эндотелиоцитов в крови;
- определение NO в выдыхаемом воздухе.

Наряду с инструментальными существуют подтверждения клинической целесообразности определения ряда биомаркеров, характеризующих различные функции эндотелия:

– атромбогенность сосудистой стенки – NO, t-PA , тромбомодулин и другие факторы;

– тромбогенность сосудистой стенки – фактор Виллебранда, PAI-1, PAI-2 и другие факторы;

– регуляция адгезии лейкоцитов – P-селектин, E-селектин, ICAM-1, VCAM-1 и другие молекулы адгезии;

– регуляция тонуса сосудов – эндотелин, NO , PGI -2 и другие факторы;

– регуляция роста сосудов – VEGF, FGFb и другие факторы.

Изучение роли новых биомаркеров в диагностике эндотелиальной дисфункции продолжается. В недавних работах японских ученых перспективным биомаркером, характеризующим выраженность дисфункции эндотелия и риск развития сосудистых событий, признана длина теломер G-конца лейкоцитов.

Взаимосвязь дисфункции эндотелия с длиной теломер и, соответственно, их возрастом и риском развития кардиоваскулярной патологии является относительно новым перспективным направлением поиска чувствительных предикторов заболеваний сердечно-сосудистой системы. С целью обоснования возможности такого диагностического подхода в человеческих эндотелиальных клетках аорты провели ингибирование функции теломер (искусственное старение клеток) и показали, что старение эндотелиоцитов сопровождается уменьшением выработки NO и значительным увеличением экспрессии на поверхности эндотелиоцитов молекул межклеточной адгезии, обусловливающих развитие локальных воспалительных реакций. В другом исследовании было продемонстрировано, что эндотелиоциты атеросклеротических бляшек имеют малую длину теломер, что свидетельствует об ускоренном старении этой популяции клеток. Аналогичные данные были получены при изучении длины теломер эндотелиоцитов, находящихся в зоне бифуркации больного атеросклерозом. Эти данные показали, что, несмотря на ускоренную десквамацию и обмен клеток в области наибольшего сопротивления в сосудах, морфологические характеристики обновляющихся клеток соответствуют клеткам стареющей популяции.

Таким образом, «возраст» эндотелиоцитов играет двойную роль в патогенезе атеросклероза: с одной стороны, старение эндотелия вместе с организмом «хозяина» создает предпосылки для развития атеросклероза, с другой – развивающийся атеросклеротический процесс увеличивает возраст эндотелиоцитов, способствуя дальнейшему прогрессированию заболевания.

Безусловно, данные о взаимосвязи длины теломер с возрастом и функциональными свойствами эндотелиоцитов не только имеют огромное значение для геронтологической науки, но и являются предпосылкой к развитию нового направления коррекции эндотелиальной дисфункции: по результатам экспериментальных исследований, введение каталитического фрагмента теломеразы, нарушающего функцию фермента, способствовало не только увеличению продолжительности жизни клеток, но и сохранению их «молодого» фенотипа со стабилизацией функциональных свойств.

Хотелось бы отметить, что представленные в обзоре данные, хотя и предоставляют большой объем информации об эндотелии, являются только малой толикой сведений, полученных современной медицинской наукой.

Розувастатин

КЛИВАС

«clean vessels»



№ UA /12971/01/02 от 18.06.2013

№ UA /12971/01/01 от 18.06.2013

- **Единственный украинский розувастатин** [1]
- **Доступнее благодаря социальной программе** [2]

Инструкция по применению препарата КЛИВАС 10, КЛИВАС 20

Состав: действующее вещество: розувастатин.
Показания: Взрослые Лечение гиперхолестеринемии. Профилактика сердечно-сосудистых нарушений. Кливас показан для снижения риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых нарушений.
Противопоказания: гиперчувствительность к розувастатину или другому вспомогательному веществу; заболевания печени в активной фазе тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспорина; период беременности и кормления грудью.
Побочные реакции: реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек. Головная боль, головокружение, запор, тошнота, боли в животе.
Упаковка. Категория отпуска. По рецепту.
Производитель. ООО «Фарма Старт». Украина, 03124, г. Киев, ул. И. Лепсе, 8.
Тел.: +38 (044) 281 23 33.

[1] См. инструкцию.
[2] Возможность приобрести упаковку № 10 по акционной цене.

ФАРМАСТАРТ

Современная антигипертензивная терапия: выбор в пользу эффективных и доступных препаратов

Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему занимает лидирующее место в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости в Украине и во всем мире. В Украине, согласно данным Центра медицинской статистики Министерства здравоохранения, более 30% населения страдает АГ, из них 60% – лица трудоспособного возраста. Эффективное лечение АГ в последние годы стало одной из приоритетных задач системы здравоохранения, и участие государства в ее решении в очередной раз подтверждает серьезность проблемы.

Для лечения АГ сегодня рекомендованы 8 групп антигипертензивных препаратов, 5 из которых в соответствии с современными международными и отечественными рекомендациями относятся к средствам первой линии терапии. Основой антигипертензивной терапии чаще всего являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Первыми блокаторами РААС, которые стали широко использоваться в клинической практике, являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), однако блокада АПФ не может полностью устранить негативное влияние ангиотензина II (АТ II) на сердечно-сосудистую систему, поскольку существуют альтернативные пути его образования. С задачей блокады дополнительного пути образования АТ II эффективно справляются блокаторы рецепторов АТ II – БРА. БРА блокируют рецепторы АТ II 1 типа, при этом влияние АТ II на рецепторы 2 типа сохраняется, что обусловливает дополнительный вазодилатирующий и антипролиферативный эффекты.

БРА имеют ряд преимуществ перед ИАПФ. Для БРА, в частности, не характерен синдром «ускользания» гипотензивного эффекта, что, несомненно, важно для пациентов с показаниями к приему блокаторов РААС, не отвечающих на терапию ИАПФ. Все БРА, в отличие от некоторых ИАПФ, имеют продолжительность действия более 24 ч и соотношение «корыто – пик» более 70%, что позволяет назначать их один раз в сутки и обеспечивает плавный и стойкий антигипертензивный эффект.

БРА не влияют на активность брадикининовой системы и тем самым снижают риск развития кашля – наиболее частого побочного эффекта ИАПФ, а также более мягко действуют на почечную гемодинамику. БРА являются высокобезопасными препаратами, что подтверждено в исследованиях и клинической практике. Согласно данным метаанализа 61 исследования частота отмены терапии была гораздо выше при назначении ИАПФ, тогда как БРА лучше переносились пациентами и поэтому обеспечивали высокий комплайенс. Причиной лучшей приверженности к лечению при применении БРА было значимое снижение частоты возникновения кашля.

Анализ результатов 46 исследований (13 451 пациент с АГ) с применением БРА и ИАПФ показал, что при оценке такого показателя, как количество пациентов, исключенных из исследований по причине нежелательных явлений, БРА демонстрируют лучшую переносимость, чем плацебо, а переносимость ИАПФ сопоставима с плацебо.

Несмотря на то что БРА являются наиболее «молодой» группой антигипертензивных средств, они обладают убедительной доказательной базой эффективности в лечении АГ.

Среди БРА наиболее изученным и широко применяемым в клинической практике является валсартан. Благодаря своим уникальным характеристикам, к которым относятся: благоприятный профиль селективности к АТ1/АТ2 рецепторам (20000/1), способность к конкурентному связыванию с рецепторами АТ1, отсутствие взаимодействия с цитохромом Р450 – валсартан изначально рассматривался как перспективный препарат. Клинические исследования подтвердили это.

В ходе объединенного анализа результатов 9 клинических испытаний, включивших 803 пациента с АГ 1 ст., было показано нарастание гипотензивного эффекта и частоты достижения целевого уровня артериального давления (АД) при повышении дозы валсартана с 80 до 160 мг/сут (M.R. Weir et al., 2007). Полученные данные свидетельствуют об эффективности препарата в широком диапазоне доз, что обеспечивает комфортность использования валсартана у больных АГ с разной степенью повышения АД и при комбинированной терапии.

К настоящему времени проведено несколько крупных клинических исследований, посвященных оценке органопротекторных свойств валсартана. В исследовании MARVAL валсартан по сравнению с амлодипином при одинаковом снижении АД обеспечивал более выраженное уменьшение протеинурии. При этом положительное влияние валсартана на протеинурию было отмечено не только у гипертензивных пациентов, но и у нормотензивных, что позволило рекомендовать назначение БРА больным с сахарным диабетом (СД) и протеинурией независимо от наличия у них повышенного АД. **Валсартан, как и другие БРА, является препаратом первого выбора в лечении пациентов с АГ и поражением почек и будет иметь преимущество перед ИАПФ у больных с СД 2 типа и макроальбуминурией (рекомендации National Kidney foundation).**

Валсартан является метаболически нейтральным препаратом, более того, в крупном клиническом исследовании KYOTO HEART Study с участием 3031 пациента с АГ высокого риска на фоне терапии валсартаном наблюдали снижение риска появления новых случаев СД на 33% по сравнению с группой стандартной терапии. Метаанализ Elliot и соавт. показал, что БРА лидируют среди других классов антигипертензивных препаратов по способности уменьшать риск новых случаев СД, превосходя даже ИАПФ. **По данным ретроспективного анализа базы данных медицинского страхования США (14 588 пациентов), валсартан уменьшает риск новых случаев СД на 23% в сравнении с другим БРА лозартаном. Кроме того, БРА способны предупреждать развитие и замедлять прогрессирование диабетической нефропатии, снижать выраженность микроальбуминурии и протеинурии.**

Согласно результатам исследований Val-PREST и VALVACE терапия валсартаном уменьшает риск развития рестенозов и повторных вмешательств у пациентов, перенесших транслюминальную баллонную ангиопластику коронарных сосудов. В ходе анализа данных крупных клинических исследований последних лет (VALUE, Val-HeFT) установлены кардиопротекторные свойства валсартана, а именно – способность предупреждать новые случаи фибрилляции предсердий у пациентов с АГ и хронической сердечной недостаточностью. По результатам метаанализа 11 клинических исследований, суммарно включавших 56 308 больных, валсартан обусловливал снижение риска фибрилляции предсердий на 29% (J.S. Healey et al., 2005). Возможно, эффективность валсартана, как и других БРА, в предупреждении пароксизмов фибрилляции предсердий обусловлена положительным влиянием на процессы ремоделирования в сердце. Так, в метаанализе R. Fagard и соавт. (2009) показано, что БРА достоверно в большей степени уменьшают величину индекса массы миокарда по сравнению с препаратами других групп при сопоставимом снижении уровня АД, что свидетельствует о возможном АД-независимом действии БРА на миокард.

Валсартан – единственный БРА, который доказал свою эффективность при инфаркте миокарда, продемонстрировав снижение риска смерти на 25% у постинфарктных пациентов.

При необходимости назначения комбинированной антигипертензивной терапии валсартан можно сочетать с диуретиками и антагонистами кальция (АК). БРА и диуретик – это рациональная комбинация, которая позволяет обеспечить эффективный контроль АД у пациентов с тяжелым течением АГ, сопутствующими заболеваниями, а также в ситуациях, когда диуретик необходимо назначить в сниженной дозе. В соответствии с международными и национальными рекомендациями по профилактике и лечению АГ наиболее предпочтительными являются тиазидные и тиазидоподобные диуретики. **К преимуществам комбинации БРА и тиазидного диуретика относятся: высокий дозозависимый гипотензивный эффект, органопротекторное действие, безопасность и хорошая переносимость (J. Benz et al., 1998).**

Изучение фармакокинетики комбинации валсартана с гидрохлортиазидом показало, что при совместном применении этих препаратов примерно в 1,5 раза увеличивается максимальная концентрация гидрохлортиазида в плазме крови (C_{max}) (J. Jiang et al., 2011). В дальнейшем Bhad и соавт. сообщили, что комбинированный прием валсартана с гидрохлортиазидом и АК амлодипином в течение 2 нед у пациентов с АГ ассоциирован с повышением концентрации валсартана в плазме крови на 10-25%. Эти данные подтверждают взаимопотенцирующий эффект валсартана и гидрохлортиазида, который достигается за счет аддитивного влияния на основные механизмы регуляции АД.

В многочисленных клинических исследованиях продемонстрированы высокая гипотензивная эффективность и безопасность комбинации валсартана с гидрохлортиазидом у пациентов с АГ (R.C. Hermida et al., 2011; W.T. Lai et al., 2011; L.A. Mishchenko, 2013). По результатам рандомизированных контролируемых сравнительных исследований (VAST, Viper-Bp), комбинация этих препаратов была более эффективной для контроля АД при меньшей частоте побочных эффектов, чем монотерапия валсартаном и гидрохлортиазидом в аналогичных дозах. В ходе метаанализа M.R. Weir и соавт. (2007) оценивалась скорость достижения целевого уровня АД: при приеме валсартана в дозах 80 мг и 160 мг необходимый эффект достигался через 4,3 и 3,9 нед соответственно. При добавлении гидрохлортиазида к валсартану целевого уровня АД удавалось достичь всего через 2,8 нед. В работе Christogiannis и соавт. при сравнении гипотензивного эффекта комбинаций валсартан + гидрохлортиазид (160/12,5 мг/сут) и валсартан + амлодипин (160/5 мг/сут) оказалось, что их действие на уровень АД сопоставимо. Сходные данные были получены в исследовании EVALUATE. Однако L. Raij и соавт. (2011) сообщают о преимуществе комбинации валсартана и гидрохлортиазида в снижении систолического АД по результатам 24-часового мониторирования по сравнению с комбинацией амлодипина и гидрохлортиазида.

Использование комбинации валсартана с гидрохлортиазидом представляется перспективным еще и потому, что она демонстрирует эффективность в лечении особых групп пациентов. Так, по данным рандомизированного двойного слепого исследования ValVET, комбинированный прием валсартана и гидрохлортиазида (160/12,5 мг) у пожилых пациентов с АГ обеспечивал лучший контроль АД, чем монотерапия указанными лекарственными средствами. Результаты других многочисленных исследований подтверждают и дополняют имеющиеся факты, что у пожилых пациентов с АГ комбинация валсартана с гидрохлортиазидом более эффективно снижает АД через 4 нед терапии, чем применение каждого из препаратов в монотерапии (J.L. Jr. Izzo et al., 2011; H.S. Weintraub et al., 2012; Z.B. Wu et al., 2012).

Также назначение комбинации валсартана (160-320 мг/сут) и гидрохлортиазида (12,5-25 мг/сут) пациентам с АГ и ожирением, по данным Ofili и соавт., оказалось более эффективным, чем сочетание гидрохлортиазида с амлодипином (5-10 мг/сут). **Важно подчеркнуть способность валсартана нивелировать негативные метаболические эффекты гидрохлортиазида у данной категории больных (J. Sowers et al., 2010).**

Учитывая благоприятное влияние валсартана на АД и качество жизни у пациентов с АГ и бронхиальной астмой (А.Л. Хохлов, А.Н. Аносов, 2011), а также у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне (J.L. Pepin, 2010), спектр пациентов, которым может быть назначена комбинация валсартана и гидрохлортиазида, очень широк.

Таким образом, комбинация валсартана и гидрохлортиазида – это оптимальный выбор для пациентов с неудовлетворительным контролем АД после длительной терапии ИАПФ (с синдромом «ускользания»). Сочетание этих молекул позволит в более короткие сроки достичь целевых цифр АД у наиболее трудных пациентов с АГ, а многочисленные органопротекторные эффекты валсартана обеспечат дополнительное снижение риска кардиоваскулярных осложнений.

Украинским пациентам доступна фиксированная комбинация валсартана и гидрохлортиазида – препарат Корсар-Н от компании «Фармак». Препарат выпускается с различными дозировками валсартана и гидрохлортиазида – 80/12,5 мг, 160/12,5 мг, 160/25 мг, 320/12,5 мг, 320/25 мг. Разнообразие дозировок и их сочетаний позволяет проводить гибкую антигипертензивную терапию: снижать или повышать дозы одного или двух компонентов в зависимости от индивидуальных потребностей пациента. Корсар-Н обеспечивает эффективный контроль АД на протяжении 24 ч при однократном приеме – такой режим оптимален для всех больных независимо от возраста. Назначить этот препарат можно пациентам с АГ различной степени тяжести и различными сопутствующими заболеваниями и состояниями: СД, метаболическим синдромом, нефропатией, ожирением, фибрилляцией предсердий, инфарктом миокарда в анамнезе.

Список литературы находится в редакции.

Подготовили ***Наталья Очеретяная*** *и* ***Анна Жуковская***

Бережемо Ваше серце для найкращих емоцій!







ВАЛСАРТАН ВІД ЛІДЕРА РИНКУ КОМПАНІЇ ФАРМАК

Фармак

КОРСАР Н – європейська таблетка за українською ціною

Склад:
діюча речовина: 1 таблетка містить
80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду або
160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду, або
160 мг валсартану і 25 мг гідрохлоротіазиду

Фармакотерапевтична група.
Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Валсартан та діуретики.
Код АТХ C09D A03.

Показання.
Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск крові у яких не регулюється монотерапією.

Протипоказання.
- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату або до інших похідних сульфонамідів.
- Тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки і холестаз.
- Анурія, тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв).
- Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія.

Спосіб застосування та дози.
Рекомендована початкова доза Корсару® становить 80 мг 1 раз на добу. Антигіпертензивний ефект досягається протягом 2 тижнів, а максимальний ефект – протягом 4 тижнів. У деяких пацієнтів із неадекватно контрольованим артеріальним тиском дозу можна підвищити до 160 мг та до максимальної – 320 мг.
Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.
Інформаційний матеріал для медичних і фармацевтичних працівників (для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики).

Реєстраційні посвідчення № Корсар ® Н таб. в/о 160 мг /12, 5мг
№ 30 UA /14294/01/01, Корсар®Н таб. в/о 160 мг/25 мг
№ 30 UA/142/93/01/02, Корсар ®Н таб. в/о 80 мг/12,5 мг
№ 30 UA/14293/01/01

Виробник: ПАТ «Фармак», м. Київ, вул. Фрунзе, 63, 04080; тел.: (044) 496-97-00, www.farmak.ua

Здоров'я України

Пациент с остеоартритом и коморбидной патологией: рациональные подходы к лечению

Основной принцип ведения пациентов с коморбидными состояниями, требующих индивидуального подхода, отражен в изречении, сделанном великим М.Я. Мудровым почти 200 лет назад: «Лечить надо не болезнь, а больного». Сегодня, после двух столетий бурного развития медицинской науки, в эру унификации и стандартизации лечебных процессов этот принцип вновь приобрел актуальность. Особенностям ведения пациентов с остеоартритом (ОА) и коморбидной патологией был посвящен научный симпозиум, состоявшийся 6 апреля в г. Москве.

Заведующий кафедрой клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова (г. Москва), доктор медицинских наук, профессор Аркадий Львович Верткин в своем выступлении отметил, что анализ результатов лечения больных ОА в амбулаторной практике демонстрирует низкую эффективность терапии этого заболевания с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые чаще всего назначают этим пациентам. Даже при длительном приеме НПВП у многих больных ОА не удается достичь необходимого уменьшения выраженности боли и функциональных ограничений. Высокие затраты на медикаментозную терапию и большое количество побочных эффектов еще более снижают удовлетворенность пациентов лечением.



Опросы амбулаторных больных ОА показывают, что почти 90% из них продолжают испытывать боль на фоне приема НПВП. При этом у большинства из них имеется коморбидная патология, обусловливающая плохую переносимость или являющаяся противопоказанием для назначения НПВП. Между тем эти препараты назначаются неоправданно часто и без учета индивидуальных особенностей пациентов, которые к тому же склонны к бессистемному приему обезболивающих средств. Очевидно, что врачи первичного звена здравоохранения мало внимания уделяют оценке рисков у пациентов с ОА и недостаточно осведомлены о существовании дополнительных возможностей в лечении этого заболевания.

Заведующий кафедрой клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова (г. Москва), профессор Антон Вячеславович Наумов обозначил стратегические вопросы ведения пациентов с ОА и коморбидной патологией.



– ОА развивается преимущественно у лиц старших возрастных групп, и достаточно часто это происходит в период климактерических изменений, когда создаются условия для ускорения всех патологических процессов, в том числе – происходящих в хрящевой и костной тканях. От того, насколько грамотно будет пройден этот этап в жизни женщины или мужчины, зависит состояние их здоровья на протяжении многих последующих лет.

Составляя план лечения пожилых пациентов, врач должен учитывать также наличие у многих из них сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), артериальной гипертензии (АГ), патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нарушений печеночной и почечной функций. Все эти факторы не только ограничивают прием НПВП, но и могут являться противопоказаниями к их назначению. Например, прием НПВП противопоказан пациентам после операции аортокоронарного шунтирования, а больные АГ требуют строгого мониторинга артериального давления (АД) и иногда – назначения дополнительных антигипертензивных средств в связи со способностью НПВП повышать АД. Лечение НПВП сопряжено с повышением кардиоваскулярного риска у пациентов с ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом. НПВП строго противопоказаны больным сахарным диабетом (СД), принимающим препараты сульфонилмочевины. Прием НПВП нежелателен для пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты – как варфарин, так и препараты нового поколения, в связи с повышением риска кровотечений. Осторожность следует проявлять и у больных со сниженной почечной функцией – в этих случаях может снижаться клиренс НПВП. Кроме того, однозначно не показаны таким больным НПВП с почечным путем выведения. Если учесть, какое количество пожилых пациентов имеют АГ и другие ССЗ, СД, различные заболевания ЖКТ, печени и почек, становится очевидным, что практически никому из них нельзя безоглядно назначить НПВП.

В случае если принято решение об отказе от НПВП, более безопасное лечение врач должен выбрать, исходя из того, какая именно коморбидная патология имеется у больного. Так, у пациентов с высоким риском тромботических осложнений в качестве альтернативы может быть выбран парацетамол, при заболеваниях ЖКТ – местные формы лидокаина или НПВП и так далее. Важным дополнением к комплексной терапии ОА является назначение хондропротекторов, а именно – комбинации хондроитинсульфата (ХС) и глюкозамина гидрохлорида (ГГ), доказавшей свою эффективность в лечении ОА в клинических исследованиях и на практике.

Таким образом, лечение пациентов с ОА и коморбидной патологией должно быть назначено с использованием принципов рациональной фармакотерапии и мультидисциплинарного подхода.

Руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (г. Москва), доктор медицинских наук Людмила Ивановна Алексеева посвятила свой доклад медикаментозной терапии у пациентов с ОА, уделив внимание роли хондропротекторов в лечении этого заболевания:



– Существующие рекомендации по ведению пациентов с ОА, которые содержат противоречивые данные, не удовлетворяют ревматологов и терапевтов. Отчасти эти противоречия объясняются многообразием форм ОА и влиянием многих факторов на его течение и результаты лечения. В частности, значение имеют: стадия ОА, фенотип заболевания (посттравматический, метаболический, возрастной, микрокристаллический), наличие коморбидных состояний, индивидуальные характеристики пациента (пол, возраст, психосоциальные факторы). Во всех метаанализах и обзорах, на основе которых создаются рекомендации по лечению ОА, отмечается высокая гетерогенность популяции больных, включенных в исследования, которая сама по себе может влиять на эффективность тех или иных средств для лечения ОА.

Тем не менее в последних рекомендациях Международного общества по изучению остеоартроза (The Osteoarthritis Research Society International, OARSI) 2014 г. сделана попытка выделить определенные формы ОА с учетом локализации поражения и наличия коморбидности и предложен дифференцированный подход к его лечению.

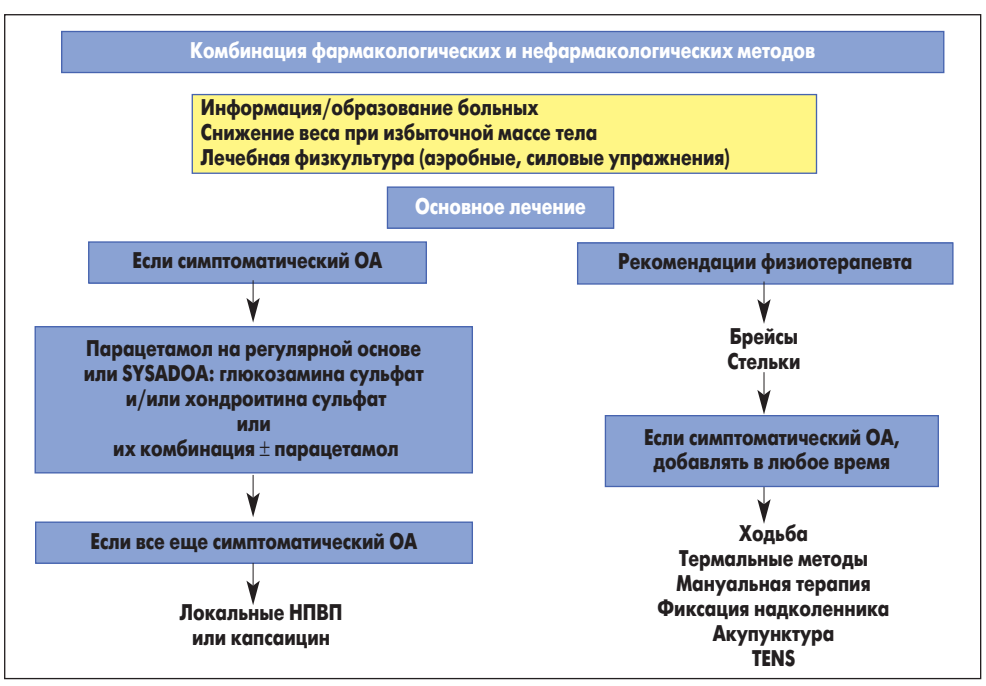


Рис. Рекомендации OARSI (2014) по лечению ОА (шаг 1)

В соответствии с этим алгоритмом, если больной испытывает боль, наряду с немедикаментозными методами назначаются лекарственные средства либо в виде монотерапии, либо при недостаточной эффективности – комбинации препаратов для более быстрого достижения необходимого клинического эффекта. Для этого, в частности, на первом этапе лечения рекомендован парацетамол в суточной дозе не более 3,0 г, который, однако, обладает умеренным аналгетическим эффектом. Кроме того, в последнее время безопасность такого лечения поставлена под сомнение, и в качестве более безопасного подхода можно рассматривать назначение симптоматических препаратов замедленного действия (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis – SYSADOA). SYSADOA могут быть назначены в качестве базовой терапии с короткими курсами приема парацетамола для быстрого обезболивающего эффекта (рис.). **Таким образом, несмотря на многочисленные дискуссии, которые на протяжении ряда лет разворачивались вокруг этой группы SYSADOA, признана целесообразность их использования на первом этапе лечения ОА с учетом наличия у них противовоспалительного и обезболивающего эффектов. Кроме того, для некоторых представителей этой группы доказана способность влиять на темпы прогрессирования ОА.**

Данные, полученные для ХС, свидетельствуют о том, что этот препарат обладает структурно-модифицирующим эффектом. В частности, в исследовании A. Kahan (2009) показано, что прием ХС на протяжении 2 лет приводит к снижению темпов рентгенологического прогрессирования ОА коленных суставов, которое оценивали по уменьшению минимального размера суставной щели. Raynauld и соавт. (2011) сообщают о том, что терапия ХС способствует замедлению потери хрящевой и костной тканей: данные эффекты наблюдались через 6 и 12 мес лечения соответственно. Эти же авторы представили работу, в которой показано снижение потребности в эндопротезировании коленного сустава в течение 4 лет у пациентов, принимавших ХС. Обзор клинических исследований с приемом ХС на протяжении 2 лет подтвердил наличие у него способности влиять на темпы прогрессирования ОА коленных суставов (M.C. Hochberg, 2010). Аналогичные данные получены и для глюкозамина (K. Pavelka, 2002).

Из-за предположения об аддитивном действии глюкозамина и ХС (в обоих случаях эффекты реализуются через транслокацию ядерного фактора NF-κB, запускающего выброс провоспалительных цитокинов и протеолитических ферментов) эти препараты часто используют в комбинации. Первые клинические доказательства усиления терапевтического эффекта при применении комбинации глюкозамина и ХС были получены в исследовании GAIT. В этом исследовании комбинация ХС и ГГ продемонстрировала аналгетический эффект у пациентов с ОА, сопровождающимся сильной и умеренной болью; при этом выраженность терапевтического эффекта превосходила таковую при применении целекоксиба, а также ХС и ГГ в монотерапии. Через 2 года применения комбинации ХС и ГГ авторы исследования отметили тенденцию к замедлению сужения суставной щели у пациентов со II рентгенологической стадией ОА.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MOVES продемонстрирована сопоставимая эффективность комбинации ХС/ГГ и целекоксиба во влиянии на боль, функцию суставов и скованность (M.C. Hochberg et al., 2014). При этом отмечена безопасность комбинации хондропротекторов, что свидетельствует в пользу их применения у пациентов с ОА и коморбидной патологией.

Прямые доказательства наличия у комбинации ХС и ГГ структурно-модифицирующего эффекта при лечении ОА коленных суставов были получены в двух недавних исследованиях, срок наблюдения пациентов в каждом из которых составил 2 года. Одно из них было проведено

в Австралии (M. Fransen et al., 2013), другое – в Канаде (J. Martel-Pelletieret et al., 2013). Авторы первого исследования констатировали, что структурно-модифицирующий эффект комбинации ХС и ГГ превосходит таковой при монотерапии этими препаратами и плацебо. Канадские исследователи отметили уменьшение потери объемов хряща по данным МРТ-исследования независимо от приема аналгетиков или НПВП у пациентов, получавших комбинацию ХС и ГГ, по сравнению с больными, не принимавшими такую комбинацию.

Об эффективности комбинации ХС и ГГ в лечении ОА коленных суставов свидетельствуют и данные нашего собственного исследования, в котором применяли фиксированную комбинацию этих компонентов – препарат Терафлекс. В этом исследовании оценивали результаты двух схем лечения: постоянного приема Терафлекса и интермиттирущей терапии (3 месяца – прием, 3 месяца – перерыв, 3 месяца – прием). На основании годичного наблюдения 100 больных продемонстрировано, что интермиттирующая терапия Терафлексом обладает сопоставимой с постоянным приемом препарата эффективностью в отношении влияния на боль и функцию суставов.

Безусловно, комбинация ХС и ГГ является предпочтительной для лечения пациентов с ОА и различными коморбидными заболеваниями – ССЗ, патологиями ЖКТ, печени и почек, у которых прием НПВП ограничен. Однако в большом количестве случаев врачи все же назначают хондропротекторы в комбинации с НПВП для более быстрого достижения эффекта, и тогда препаратом выбора должна быть фиксированная комбинация ХС, глюкозамина сульфата и НПВП ибупрофена – Терафлекс Адванс. Прием фиксированной комбинации трех компонентов, каждый из которых вносит вклад в уменьшение боли и воспаления, удобен для пациентов и повышает их комплайенс. Согласно опросам специалистов, сталкивающихся в своей повседневной практике с больными ОА, около 54% врачей назначают комбинацию ХС, глюкозамина и ибупрофена с целью быстрого купирования болевого синдрома и улучшения функционального состояния пациентов.

Доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии РНИМУ им. Пирогова (г. Москва) Сергей Семенович Копенкин рассказал об особенностях ведения пациентов с ОА после эндопротезирования суставов:



– Показаниями к эндопротезированию суставов являются: ОА крупных суставов II-IV стадии, наличие фиброзных и костных анкилозов крупных суставов, асептический некроз головки бедра II-IV стадии, переломы и ложные суставы шейки бедра, дефекты суставных концов, системные заболевания соединительной ткани с поражением суставов, опухолевые поражения суставных концов. Эндопротезирование – эффективный метод лечения ОА, однако неправильное послеоперационное ведение пациентов может значительно ухудшить результаты даже блестяще выполненной операции. По данным Boure и соавт. (2010), не менее19% больных ОА, перенесших эндопротезирование суставов, не удовлетворены результатами вмешательства, а именно – состоянием функций суставов и степенью уменьшения боли. Основными задачами послеоперационного ведения пациентов с ОА являются предупреждение послеоперационных осложнений и восстановление функций оперированной конечности. Важную роль в решении этих задач играют реабилитационные мероприятия: лечебная физкультура, ходьба с разгрузкой ноги, ношение динамических ортезов. Одним из главных условий успешного выполнения этих мероприятий является эффективное купирование болевого синдрома, поддержка и улучшение мобильности сустава.

Существует еще одна важная задача – максимальное продление срока службы эндопротеза, который зависит от многих факторов, в том числе – от состояния костной ткани. Кроме того, после эндопротезирования одного сустава важно предотвратить или замедлить процесс разрушения хряща в симметричном суставе. Поэтому ведение пациентов с ОА после эндопротезирования должно быть направлено и на замедление темпов потери костной и хрящевой тканей.

Целесообразным является применение в послеоперационный период комбинации ХС и глюкозамина или их тройной комбинации с ибупрофеном – НПВП с достаточно благоприятным профилем безопасности. Получены экспериментальные данные о синергическом эффекте при сочетанном применении глюкозамина и ибупрофена (R.J. Tallarida, A. Cowan, R.B. Raffa, 2003), таким образом, их использование в составе фиксированной комбинации (Терафлекс Адванс) позволяет надеяться на получение эффекта, превосходящего сумму эффектов, вызываемых каждым компонентом в отдельности.

При этом следует обратить внимание на адекватность назначаемых доз (1200 мг/сут для ХС и 1500 мг – для ГГ) – это позволит снизить потребность в НПВП, в более короткие сроки уменьшить или полностью устранить боль и увеличить объем движения в суставе. Прием Терафлекса с дозировками ХС 400 мг и ГГ 500 мг 3 раза в сутки позволяет достигать эффективной суточной дозы этих компонентов для базисного лечения дистрофических изменений патологии хрящевой ткани, в том числе у пациентов с ОА после эндопротезирования суставов.

Таким образом, оптимальное сочетание хирургического и консервативного подходов к лечению, рациональное использование лекарственных средств (в том числе – современных комбинаций хондропротекторов) является залогом успешного ведения пациентов с ОА.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***



Мультидисциплинарные проблемы в ревматологии: мнения специалистов

13 мая в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Международные и отечественные лечебно-диагностические стандарты для врача общей практики». Мероприятие было организовано при участии Ассоциации ревматологов г. Киева и кафедры внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. В ходе конференции большое внимание было уделено современным подходам к лечению ревматоидного артрита, остеоартроза, остеопороза; рассмотрены вопросы безопасности фармакотерапии ревматологических заболеваний. Конференция стала поистине междисциплинарным форумом, на котором проблемы ведения пациентов с ревматологическими заболеваниями были рассмотрены не только ревматологами, но и ведущими специалистами в области терапии, пульмонологии, офтальмологии, гастроэнтерологии и дерматологии.



Практическим аспектам проведения пульс-терапии глюкокортикоидами (ГК) был посвящен доклад **главного внештатного специалиста Министерства здравоохранения (МЗ) Украины по специальности «Ревматология», заведующего кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Олега Борисовича Яременко.**

– ГК как препараты с выраженным и быстрым противовоспалительным эффектом являются важным компонентом лечения многих ревматологических заболеваний. Существует несколько схем лечения ГК, выбор которых зависит от степени активности заболевания и этапа лечения.

Пульс-терапию ГК (>250 мг/сут преднизолона или эквивалентной дозы других ГК в течение 1-5 сут) используют в ситуациях, когда необходимо получение быстрого и выраженного противовоспалительного эффекта: на начальных этапах лечения острых состояний и при обострениях ревматологических заболеваний с высокой активностью, таких как системная красная волчанка, полимиозиты, дерматомиозиты, васкулиты, ревматоидный артрит и др. Показаниями к назначению пульс-терапии при ревматологических заболеваниях служат наличие тромбоцитопенического криза, тяжелой аутоиммунной гемолитической анемии, тяжелых перикардитов или миокардитов, поражений центральной нервной системы, пневмонита, коронарита, васкулита, быстро прогрессирующего гломерулонефрита. Патогенетическим обоснованием для применения пульс-терапии ГК является усиление неспецифических негеномных эффектов при использовании этих препаратов в высоких дозах. В отличие от негеномных усиление геномных эффектов прекращается после достижения дозы 30-40 мг преднизолона.

Негеномные эффекты при применении ударных доз ГК развиваются уже спустя несколько минут после их введения, тогда как геномные – только через несколько часов.

В последние годы показано, что негеномные механизмы (прямое мембраностабилизирующее действие ГК или влияние на специфические мембранные рецепторы) наряду с геномными (рецепторзависимыми) играют значимую роль в реализации противовоспалительного действия ГК. Перечень негеномных эффектов ГК впечатляет. К ним, в частности, относятся: стабилизация клеточных мембран и мембран органелл; снижение проницаемости капиллярного эндотелия; защита клеток от цитотоксического воздействия; подавление экспрессии молекул адгезии эндотелиоцитов; угнетение пролиферации лимфоцитов и реакции гиперчувствительности замедленного типа и др. Благодаря негеномным механизмам действия ГК усиливается общий терапевтический эффект терапии.

Следует отметить, что геномные и негеномные механизмы у различных ГК вносят различный вклад в противовоспалительный эффект. Так, у дексаметазона и бетаметазона более значимую роль играют геномные механизмы, но у дексаметазона и особенно метилпреднизолона выражены также и негеномные эффекты. Именно поэтому дексаметазон и метилпреднизолон применяются в пульс-терапии как препараты с наиболее выраженными негеномными эффектами. Оптимальным препаратом в отношении эффективности и безопасности при проведении пульс-терапии является метилпреднизолон.

На сегодня разработано несколько вариантов проведения пульс-терапии ГК:

• классическая пульс-терапия (1000 мг/сут внутривенно капельно в течение 3 дней);

• среднедозовая пульс-терапия (500 мг/сут внутривенно капельно на протяжении 3 дней);

• мини-пульс-терапия (250 мг/сут внутривенно капельно в течение 3 дней);

• комбинированная пульс-терапия (1000 мг/сут внутривенно капельно на протяжении 3 дней + 15-20 мг/кг массы тела (1000 мг) циклофосфамида внутривенно на 2-й день). Именно последний вариант чаще всего используется в ревматологической практике.

Существует несколько важных правил, которые обязательно следует соблюдать при проведении пульс-терапии ГК. Так, инфузия метилпреднизолона должна длиться 30-60 мин. Более медленное (>60-90 мин) или, напротив, более быстрое (10-15 мин) введение метилпреднизолона не рекомендуется, поскольку это связано с существенным снижением клинической эффективности пульс-терапии и развитием тяжелых осложнений, вплоть до острой сердечной недостаточности.

Профессор О.Б. Яременко рассказал о собственном опыте использования весьма перспективного варианта пульс-терапии ГК – перорального приема 1 г раствора метилпреднизолона в 100-150 мл жидкости в течение 3 последовательных дней. Обоснованием для его применения является возможность увеличения экспозиции действующего вещества в организме и, соответственно, продления геномных эффектов терапии. Согласно данным, полученным в ходе использования пероральной пульс-терапии метилпреднизолоном, этот метод существенно не отличается от внутривенной пульс-терапии по клинической эффективности и частоте развития серьезных неблагоприятных явлений. Установлено, что в течение 2-3 нед практически отсутствовала реакция на мегадозы метилпреднизолона у всех пациентов с синдромом Рейно и у большинства больных с капилляритами и поражениями нервной системы.

Следует отметить, что при пероральном варианте пульс-терапии ГК в спектре побочных явлений несколько преобладают функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (боль в животе, грибковый стоматит, диарея, металлический привкус во рту), а при внутривенном – проявления вегетативно-сосудистой дисфункции (гиперемия лица, жар, возбуждение, головокружение, головная боль, колебания артериального давления).

В ходе выступления профессор О.Б. Яременко обозначил современные тенденции, касающиеся оптимизации пульс-терапии ГК. Недавние исследования показали, что использование более низких доз ГК (1000-1500 мг на протяжении 3 дней) у больных с обострением системной красной волчанки сопровождается значительно более низкой частотой развития инфекций по сравнению со стандартными высокими дозами ГК (3000 мг в течение 3 дней). При этом отмечалась одинаковая эффективность пульс-терапии ГК при их применении в разных дозах (K.O. Kong et al., 2004).

Докладчик ознакомил врачей с международными рекомендациями по проведению пульс-терапии ГК в лечении люпус-нефрита, нейролюпуса, системных васкулитов, отметив, что по данным литературы этот метод позволяет улучшить долгосрочную выживаемость больных с люпус-нефритом, а при системных васкулитах – достичь более быстрого снижения дозы ГК и повышения частоты поддержания ремиссии после прекращения лечения.

Профессор О.Б. Яременко отметил, что несмотря на наличие многих преимуществ использования пульс-терапии ГК, нельзя не обращать внимание на их побочные эффекты, среди которых наиболее часто наблюдаются повышение риска инфекционных заболеваний, нарушения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом, расстройства сна, эйфория, брадикардия. К более редким неблагоприятным эффектам относятся гипотензия, аритмия, острый психоз, асептический некроз головки бедренной кости, ишемия миокарда. Для минимизации риска развития побочных эффектов терапии ГК необходимо проявлять особую настороженность в отношении пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, психическими заболеваниями. Перед назначением ГК целесообразно также определить электролитный состав крови, назначить седативные препараты на время сна. Пациенты должны быть предупреждены о возможном развитии неблагоприятных реакций на фоне пульс-терапии ГК.

Пульс-терапия ГК (метилпреднизолоном) является на сегодня высокоэффективным методом интенсивной терапии больных с агрессивным течением системных ревматологических заболеваний. Согласно современным данным, пульс-терапия ГК субмаксимальными дозами метилпреднизолона (250-500 мг) не менее эффективна и более безопасна по сравнению с дозой 1000 мг. К предикторам неблагоприятных исходов пульс-терапии ГК относят низкий уровень тромбоцитов, лимфоцитов и альбумина в крови, а также наличие нефрита с высокой протеинурией и применение высоких доз метилпреднизолона (1000 мг).

В рамках мероприятия было проведено организаци-онно-методическое заседание областных ревматологов Украины при участии представителей МЗ Украины. На заседании были подведены итоги работы ревматологической службы Украины за 2014 год и рассмотрены проблемы стандартизации и оптимизации создания клинических протоколов «Ревматоидный артрит». Отмечено, что в ходе выполнения плана работы на 2014 год по заданиям и поручениям МЗ Украины специалистами ревматологической службы совместно с представителями Государственного экспертного центра (ГЭЦ) МЗ Украины разработаны локальные клинические протоколы по теме «Ревматоидный артрит» с целью унификации их формата. Рабочая группа ревматологической службы принимала участие в создании клинических протоколов «Саркоидоз» и «Первичный вариабельный иммунодефицит». В настоящее время ведется работа по стандартизации медицинской помощи пациентам с анкилозирующим спондилоартритом. Это лишь некоторые из аспектов деятельности ревматологической службы Украины, специалисты которой принимают участие в организации научно-практических конференций, работе Центрального формулярного комитета МЗ Украины, подготовке экспертных заключений по заказам ГЭЦ МЗ Украины, создании перечней приоритетных препаратов для пациентов ревматологического профиля, подготовке врачей-ревматологов. На протяжении 2014 года в практическую деятельность ревматологической службы внедрены современные методики диагностики и лечения ряда ревматологических заболеваний: алгоритм диагностики дорентгенологического аксиального спондилоартрита согласно рекомендациям EULAR; алгоритм Европейской рабочей группы по безопасному применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); алгоритм базового лечения остеоартроза согласно рекомендациям ESCEO; методики применения неомыляемых соединений масел авокадо и сои, стронция ранелата в лечении остеоартроза; методики применения иммунологического препарата голимумаб в лечении ревматоидного и псориатического артрита, анкилозирующего спондилоартрита; методики применения ритуксимаба в лечении АНЦА-зависимых системных васкулитов, а также фебуксостата в лечении подагры.



Особенностям фармакотерапии системных заболеваний соединительной ткани в период беременности был посвящен доклад **члена-корреспондента НАМН Украины, руководителя клиники внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Владимира Исааковича Медведя.**

Профессор В.И. Медведь отметил, что оценить соотношение польза/риск при проведении фармакотерапии у беременных часто крайне сложно, при этом последствия неправильной оценки могут быть беспрецедентно тяжелыми. Следует помнить, что степень риска и характер влияния фармакотерапии (фармакогенные эффекты) на плод зависят от срока беременности, на котором был назначен препарат. Так, бластопатии, развивающиеся под воздействием медикаментозного лечения в период бластогенеза, приводят к гибели плода/аборту;

на этапе гаструляции, когда происходит органогенез, возникают эмбриопатии, проявляющиеся тяжелыми пороками развития; в промежутке 56-70 дней внутриутробного развития возможны 2 варианта фармакогенных эффектов – эмбрио- и фетопатии (проявляются функциональными аномалиями), причем более вероятен второй вариант. Данных в области применения специфических препаратов для лечения системных заболеваний соединительной ткани у беременных недостаточно, однако они позволили сделать определенные выводы, которыми можно руководствоваться при выборе лекарственного средства. Например, циклоспорин А является препаратом выбора среди иммуносупрессантов у беременных и его не следует отменять у этой группы пациенток, поскольку отсутствуют сведения о наличии у него тератогенного эффекта. В отношении азатиоприна получены противоречивые данные, однако считается, что этот препарат может оказывать слабое тератогенное действие и его не рекомендуется назначать в I триместре беременности; кроме того, во время лечения следует контролировать количество лейкоцитов у беременной, поскольку получены данные о развитии лейкопении у женщин в III триместре. Для метотрексата установлены наличие тератогенного дозозависимого эффекта (при приеме <10 мг препарата в неделю внутриутробные пороки развития маловероятны) и способность вызывать прерывание беременности. Метотрексат следует отменить за 3 мес до зачатия, но если беременность наступила на фоне низкодозовой терапии препаратом, то не следует ее прерывать. Не рекомендован к применению у беременных микофенолата мофетил, который также следует отменить до наступления планируемой беременности.

При наличии веских показаний возможно использование у беременных хлорохина и гидроксихлорохина, у которых не выявлено тератогенное влияние, однако обнаружена способность накапливаться в сетчатке и центральной нервной системе плода и вызывать прерывание беременности. В отношении D-пеницилламина накоплено <150 наблюдений. Считается, что ему свойственно слабое тератогенное воздействие. Также описаны случаи возникновения признаков соединительнотканной дисплазии: гиперэластичности кожи, паховой грыжи и др. Препарат рекомендован только для лечения болезни Вильсона-Коновалова в сочетании с витамином B_6 в дозе 25 мг/сут.

Накоплен опыт применения при беременности сульфасалазина и месалазина (не выявлено неблагоприятное действие на плод и новорожденного); месалазин является препаратом выбора при лечении воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит). Во время беременности не рекомендуется использовать препараты золота. Данных по их применению в этот период очень мало, однако в исследовании доказаны тератогенные эффекты, способность проникать через плаценту, накапливаться в печени и почках плода (при этом нарушений развития указанных органов не обнаружено). Категорически противопоказан в период беременности лефлуномид, оказывающий тератогенный эффект в терапевтических дозах. Лефлуномид вызывает микро-, анофтальмию, гидроцефалию, его следует отменить не менее чем за 4 нед до зачатия.

Достаточно большое количество данных накоплено в отношении неселективных (классических) НПВП, которые широко применяются в лечении различных заболеваний. Для классических НПВП доказано наличие фетотоксических эффектов. Установлено, что с увеличением срока беременности риск и тяжесть повреждения плода возрастают. Так, если частота преждевременного закрытия артериального протока, связанного с применением НПВП на сроке беременности <32 нед, составляет 5-10%, то прием НПВП в период 32-34 нед приводит к данной аномалии развития в 50%, а на сроке >34 нед – почти в 100% случаев. В настоящее время рекомендации по применению НПВП у беременных сводятся к следующему: ибупрофен, диклофенак, напроксен можно использовать во II и, возможно, в I триместре беременности; при настоятельной необходимости назначения НПВП в III триместре следует 2 раза в неделю выполнять ультразвуковое исследование с целью контроля функционирования артериального протока и выявления маловодия. Не рекомендуется назначать селективные ингибиторы ЦОГ-2 – на сегодня отсутствуют доказательства их фетотоксичности, однако, по мнению экспертов, это обусловлено недостаточным количеством наблюдений (<50); считается, что при увеличении числа клинических наблюдений для представителей данной подгруппы будут продемонстрированы такие же эффекты, как и для неселективных НПВП.

Тщательно и подробно исследованы эффекты терапии ГК во время беременности. Установлено, что нефторированные ГК (преднизолон, метилпреднизолон) попадают в кровоток плода в меньшей концентрации и более предпочтительны при беременности, тогда как фторированные ГК проникают через плацентарный барьер; период особой чувствительности плода к средствам данного класса – 8-11-я неделя. ГК достоверно повышают



частоту формирования расщелин неба и губы без существенного увеличения общей частоты врожденных пороков развития. При применении ГК в низких дозах (10 мг) в I триместре беременности индивидуальный риск врожденных пороков развития низкий. На более поздних сроках прием ГК приводит к задержке развития плода, преждевременным родам, неонатальной гипогликемии, гипотензии, электролитным нарушениям. Фетотоксический эффект является дозозависимым. Таким образом, препаратами выбора для лечения беременных на любых сроках среди ГК являются преднизолон и метилпреднизолон.

Следует отметить, что, по мнению экспертов Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA), ни один противоревматический препарат нельзя назвать безопасным для применения у беременных. Условно безопасным считается месалазин. Циклоспорин А, ГК, НПВП (кроме индометацина) относятся к потенциально опасным средствам; азатиоприн, такролимус, инфликсимаб, хлорохин, гидроксихлорохин, D-пеницилламин, препараты золота, индометацин – к опасным; талидомид, микофеноловая кислота, лефлуномид – к чрезвычайно вредным. Не установлено воздействие на плод биологических агентов (кроме инфликсимаба) и селективных НПВП.

Безусловно, в каждом конкретном случае врач должен решать вопрос о назначении противоревматического препарата беременной, исходя из оценки всех рисков и степени потенциальной угрозы для плода. При этом следует помнить, что во многих случаях системное заболевание может более негативно отразиться на развитии плода, чем его лечение, а использование потенциально вредных средств в наиболее опасные периоды беременности не всегда является основанием для ее прерывания.



Заведующая кафедрой офтальмологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Оксана Петровна Витовская представила доклад «Синдром красного глаза в практике семейного врача».

– Актуальность проблемы определяется тем, что у пациентов с ревматической патологией в 50-80% случаев обнаруживаются поражения глаз (наиболее тяжелые – в случае латентного течения основного заболевания). При этом в ряде случаев офтальмологические симптомы могут служить дополнительными диагностическими критериями ревматической патологии. Чаще всего речь идет о поражениях переднего отрезка глаза, которые проявляются в виде склерита, конъюнктивита, тенонита, переднего увеита, окклюзии ветви центральной артерии сетчатки. Основной симптом поражения переднего отдела глаза – покраснение. «Синдром красного глаза» – термин, объединяющий группу заболеваний, общим проявлением которых является покраснение глазного яблока (конъюнктивиты, увеиты, склериты) или области вокруг него. Указанные состояния часто встречаются в практике ревматологов и семейных врачей. Среди амбулаторных больных доля пациентов с воспалительными заболеваниями глаз составляет >40%, наиболее часто диагностируют конъюнктивиты.

Практические рекомендации для семейного врача, подозревающего наличие у пациента конъюнктивита

1. Важно обращать внимание на характер процесса (острый или хронический). Ключевым симптомом конъюнктивита является гиперемия (как правило, конъюнктивы; максимальная выраженность гиперемии вокруг роговицы свидетельствует в пользу кератита или увеита).

2. При опросе особое внимание следует уделить семейному анамнезу, ношению контактных линз, условиям окружающей среды, ранее принимаемому лечению и самолечению. Последнее требование обусловлено частым бесконтрольным применением пациентами различных глазных капель, в том числе кортикостероидных, что может приводить к развитию осложнений, например токсических конъюнктивитов.

3. Необходимо оценить выделения из конъюнктивальной полости – это позволит определить природу конъюнктивита (бактериальный, вирусный, аллергический и т. д.). Например, обильные гнойные выделения характерны для бактериальных процессов, а скудные серозные в сочетании с выраженной инъекцией глазного яблока – для вирусных.

4. Следует проверить остроту зрения, поскольку кератоконъюнктивиты приводят к ее снижению.

Еще одно состояние, с которым может сталкиваться как ревматолог, так и семейный врач, – синдром сухого глаза, возникающий вследствие различных причин (длительной работы с компьютером, использования контактных линз, перенесенных воспалительных заболеваний глаза). Синдром сухого глаза также может быть проявлением синдромов Стивенса-Джонсона и Шегрена.

Противоречивым симптомом синдрома сухого глаза на начальной стадии является повышенная слезоточивость. В последующем пациент жалуется на ощущение инородного тела в глазу, рези, жжения, сухости, ухудшение зрительной работоспособности к вечеру, светобоязнь, медленное «разлипание» конъюнктивы и глазного яблока при оттягивании нижнего века. Характерна также негативная реакция на закапывание индифферентных капель в конъюнктивальную полость.

Лечение синдрома сухого глаза проводится в двух направлениях: увлажнение глаза (слезозаменители, стимуляция слезопродукции, создание условий для снижения испаряемости слезной жидкости) и нормализация иммунного статуса организма в целом и/или органа зрения.

На фоне ревматической патологии чаще возникают тенониты, эписклериты, склериты и увеиты. Увеиты (в 40% случаев протекают на фоне системных заболеваний) ассоциируются с наиболее тяжелым течением. Они подразделяются на передние (иридоциклиты – воспаление радужки и цилиарного тела) и задние (хориоидиты – воспаление сосудистой оболочки).

К признакам иридоциклита относятся боль в глазу (чаще ночная), как правило, снижение зрения, покраснение глаза, сильная болезненность при пальпации. Кроме того, отмечается выраженное сужение зрачка на стороне поражения или его неправильная форма вследствие образования спаек между радужкой и передней капсулой хрусталика. Данный симптом свидетельствует о необходимости госпитализации. Помимо направления на обследование с использованием специфических методов диагностики, такие пациенты нуждаются в консультации ревматолога.

Для хориоидитов характерны отсутствие болезненности, в том числе при пальпации, жалобы на снижение остроты зрения, зрительный дискомфорт, изменения в поле зрения, диплопию. Важным аспектом лечения увеитов является противовоспалительная терапия (ГК, НПВП, противоаллергические, антибактериальные или противовирусные средства), которая проводится в стационаре. Главное условие успеха терапии увеитов – рациональное лечение основного заболевания.

В рамках конференции практические врачи прослушали лекции ведущих специалистов в различных областях медицины и ознакомились с современными стандартами лечения ревматологических заболеваний, ведения пациентов с коморбидной патологией, эффективными методами лечения боли и повышения безопасности длительного лечения.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

РЕВМАТОЛОГІЯ • ДАЙДЖЕСТ

Влияние голимумаба и памидроната на клиническую эффективность и воспаление при аксиальном спондилоартрите

Целью исследования было сравнить влияние голимумаба и памидроната на клиническую эффективность и воспаление, оцениваемое с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), при аксиальном спондилоартрите.

Методы. Пациентов, соответствующих критериям ASAS для аксиального спондилоартрита и имеющих активное заболевание (индекс BASDAI ≥4), рандомизировали в соотношении 2:1 для получения голимумаба 50 мг или памидроната 60 мг 4 нед на протяжении 48 нед. Воспаление в позвоночнике и крестцово-подвздошных сочленениях по данным МРТ оценивали с помощью шкалы SPARCC.

Результаты. 20 пациентов получали голимумаб и 10 больных – памидронат (83% мужчин; возраст 33,4±3,4 года). По исходным клинико-демографическим характеристикам группы не отличались. По истечении 48 нед ответа ASAS20 достигли 65% пациентов группы голимумаба и 56% больных группы памидроната (p=0,69. По индексу BASDAI, боли в спине и качеству жизни, оцениваемому по опроснику SF-36, группы не различались. Однако активность заболевания (индекс ASDAS), индекс функциональной дисфункции BASFI, уровень С-реактивного белка и скорость оседания эритроцитов были значительно ниже у пациентов, получавших голимумаб. Воспаление по данным МРТ (шкала SPARCC) достоверно уменьшилось только в группе голимумаба. Разница по показателю SPARCC по истечении 48 нед между группами голимумаба и памидроната была статистически значимой. Частота неблагоприятных событий была одинаковой в обеих группах.

Выводы. У пациентов с аксиальным спондилоартритом голимумаб и памидронат после 48 нед терапии обеспечили сопоставимую частоту клинического ответа и улучшение качества жизни. Тем не менее значительное уменьшение концентрации воспалительных маркеров и воспаления по данным МРТ наблюдалось только при лечении голимумабом.

Mok C.C., Li O.C., Chan K.L. et al. Effect of golimumab and pamidronate on clinical efficacy and MRI inflammation in axial spondyloarthritis: a 48-week open randomized trial. Scand J Rheumatol. 2015 Aug 14: 1-7.

Исходы беременностей у пациентов с воспалительным артритом, получающих биологические препараты

Информация о влиянии биологических антиревматических препаратов на исходы беременности ограничена, поскольку беременные исключались из участия в клинических исследованиях.

Целью настоящего исследования было изучить безопасность этих лекарственных средств у беременных с хроническим артритом.

Методы. Беременных проспективно наблюдали в 6 клинических центрах Италии. Оценивали частоту врожденных мальформаций, акушерские и неонатальные исходы.

Результаты. В период с 1999 по 2013 г. было проанализировано 79 беременностей у 67 женщин с различными ревматическими заболеваниями с периферическим хроническим артритом. На начало беременности пациентки получали этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, цертолизумаб пегол, ритуксимаб, голимумаб, анакинру или абатацепт. Биологическую терапию прекращали в среднем через 41 день после верификации беременности. В целом 66% беременностей завершились рождением живого плода. Частота спонтанной потери беременности составила 20%. Зафиксирован только 1 случай врожденных мальформаций.

Выводы. Блокаторы TNF могут считаться безопасными в периконцепционном периоде и, соответственно, представляют важную терапевтическую опцию у молодых женщин с агрессивными формами хронического артрита, желающих забеременеть. Тем не менее эффекты этих препаратов во II и III триместрах беременности требуют дальнейшего изучения.

Bazzani C., Scrivo R., Andreoli L. et al. Prospectively-followed pregnancies in patients with inflammatory arthritis taking biological drugs: an Italian multicentre study. Clin Exp Rheumatol. 2015 Aug 25. [Epub ahead of print]

Эффективность и безопасность голимумаба у пациентов с активным ревматоидным артритом, резистентным к метотрексату

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность комбинации голимумаб + метотрексат у пациентов с ревматоидным артритом, у которых заболевание оставалось активным, несмотря на монотерапию метотрексатом.

Методы. Пациентов (n=264) рандомизировали в соотношении 1:1 для получения подкожных инъекций плацебо + метотрексат с переводом на голимумаб 50 мг + метотрексат через 24 нед (I группа) либо голимумаба 50 мг + метотрексат (II группа) каждые 4 нед. Пациентов I группы с неадекватным ответом на метотрексат переводили на комбинированную терапию через 16 нед. Первичной конечной точкой служило 20% улучшение в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологии (ACR20) через 14 нед. Также оценивались индекс DAS28-CRP (активность заболевания в 28 суставах + С-реактивный белок) и качество жизни по опроснику HAQ-DI на протяжении 52 нед. Неблагоприятные события мониторировали в течение 56 нед.

Результаты. Ответ на лечение через 14 нед был значительно выше во II группе (40,9%; 54/132) по сравнению с первой группой (15,9%; 21/132) (p<0,001). Во II группе большее количество пациентов по сравнению с I группой достигли ответа DAS28-CRP через 14 нед (65,2 vs 30,3%; p<0,001) и ACR20 через 24 нед (42,4 vs 15,9%; p<0,001). При этом во II группе наблюдалось более значительное изменение индекса HAQ-DI через 24 нед (-0,26 vs 0,15; p<0,001). После 24-недельной терапии процент пациентов ACR20 в I группе приблизился к таковому во II группе. В первые 16 нед неблагоприятные события регистрировались у 23,5 и 26,7% пациентов I и II группы соответственно. Каких-либо неожиданных сигналов в отношении безопасности лечения не наблюдалось.

Выводы. У пациентов с активным ревматоидным артритом, ранее получавших метотрексат без надлежащего эффекта, добавление голимумаба к метотрексату значительно повышает эффективность лечения по сравнению с монотерапией метотрексатом. Профиль безопасности голимумаба был таким же, как и в предыдущих исследованиях.

Li Z., Zhang F., Kay J. et al. Efficacy and safety results from a Phase 3, randomized, placebo-controlled trial of subcutaneous golimumab in Chinese patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. Int J Rheum Dis. 2015 Aug 11.

Подготовил ***Алексей Терещенко***



О.О. Гарміш, к.м.н., ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Уніфіковані методи оцінки функції хребта та запальної активності хвороби при спондилоартритах

Завдяки впровадженню в клінічну практику блокаторів фактора некрозу пухлини (ФНП) протягом останніх 20 років значно розширилися терапевтичні можливості лікування серонегативного спондилоартриту (СпА), і в тому числі анкілозуючого спондиліту (АС). Застосування цієї групи препаратів, з одного боку, може значно покращити прогноз захворювання, а з іншого – загрожувати серйозними ускладненнями у разі необґрунтованого призначення.



О.О. Гарміш

На теперішній час питання ранньої діагностики АС та СпА залишається актуальним. Не дивлячись на значний прогрес у галузі інструментальної та лабораторної діагностики, діагноз АС встановлюється в середньому через 6-10 років від початку захворювання. Не приймаються до уваги епізоди люмбалгій, артралгій та ентезити на початку захворювання, а також тривалі ремісії в перші 5-10 років хвороби. Пацієнти спостерігаються різними спеціалістами та отримують симптоматичне лікування у період загострення.

При призначенні хворобомодифікуючої терапії, насамперед блокаторів ФНП, необхідно диференціювати запальний та дегенеративний характер больового синдрому. Скарги пацієнта мають неспецифічний характер, а лабораторні маркери запалення підвищені лише у 40% хворих. Тому визначення запальної активності при первинному призначенні блокаторів ФНП та моніторинг ефективності терапії має певні труднощі. Обов'язковим є використання комбінованих індексів оцінки функції та запальної активності.

Міжнародна організація з оцінки спондилоартриту (ASAS), яка була створена в 1995 році, головною метою своєї діяльності вважає розробку на основі даних доказової медицини та втілення в клінічну практику стандартів діагностики, спостереження й лікування хворих на СпА. Експертами ASAS були розроблені основні методики оцінки запальних та структурних змін у хребті й суглобах у хворих на СпА та створені комбіновані індекси з метою оцінки ефективності терапії лікарських засобів у клінічних дослідженнях та рутинній клінічній практиці. У таблиці 1 наведено основні показники та методики їх оцінки. Бажано проводити оцінку на початку і протягом лікування та використовувати одні й ті самі методики. Наприклад, зменшення індексу BASDAI під час лікування за відсутності змін індексу BASFI та показників рухливості хребта (BASMI) свідчить про наявність незворотних структурних змін у хребті й суглобах. Без використання валідованих індексів та методів оцінки неможливо безпечно проводити біологічну терапію СпА на сучасному рівні.

Індекс BASMI

П'ять клінічних показників, які характеризують аксіальну рухливість хребта:

- латеральна люмбальна флексія (бічна рухливість хребта);
- відстань «козелок – стіна»;
- люмбальна флексія (модифікований тест Шобера);
- шийна ротація;
- інтермалеолярна дистанція.

Продовження на стор. 60.

Методика вимірювання латеральної люмбальної флексії

- Пацієнт стоїть рівно спиною до стіни з розігнутими колінами, п'ятки і спина торкаються стіни.
- Необхідно поставити відмітку на стегні (1А) після нахилу пацієнта вбік, не згинаючи колін і не відриваючи п'яток, поставити другу відмітку (1Б); результатом є відстань між відмітками (1В).
- Альтернативний варіант: виміряти відстань між кінчиком середнього пальця руки та підлогою до (1Г) і після нахилу вбік (1Д) та записати різницю.
- Вказати кращий результат із двох спроб окремо для нахилу вправо і вліво. Результатом є середнє значення сум показників справа і зліва з точністю до 0,1 см.



Рис. 1А



Рис. 1Б

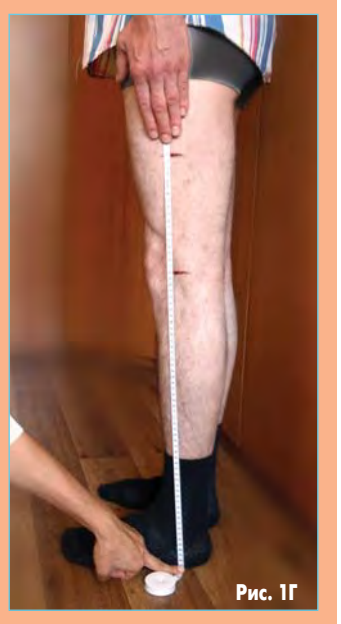


Рис. 1Г



Рис. 1В



Рис. 1Д

Таблиця 1. Основні методики оцінки запальних та структурних змін у хребті й суглобах за рекомендацією ASAS у хворих на СпА та АС

Показник	Метод оцінки
Функція	Індекс BASFI
Біль у хребті	ВАШ/ЧРШ загальна протягом тижня за рахунок АС
	ВАШ/ЧРШ загальна вночі протягом тижня
Рухливість хребта	Екскурсія грудної клітки
	Люмбальна флексія (модифікований тест Шобера)
	Відстань «козелок – стіна»
	Шийна ротація
	Латеральна люмбальна флексія
	BASMI
Загальна оцінка пацієнтом	Загальна оцінка пацієнтом активності хвороби за ВАШ/ЧРШ
Периферичні суглоби	Кількість болючих та хворобливих суглобів (44 суглоби)
Ентезити	Валідовані шкали, такі як MASES, Сан-Франциско, Берлін
Ранкова скутість	Оцінка тривалості ранкової скутості в хребті протягом тижня за ВАШ/ЧРШ
Гострофазові показники	СРБ та ШОЕ
Втома	Питання № 1 з індексу BASDAI
Рентгенографія хребта	Поперековий та шийний відділ у боковій проекції

Примітка: ВАШ – візуальна аналогова шкала; ЧРШ – числова рейтингова шкала, СРБ – С-реактивний білок, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

Методика вимірювання відстані від козелка до стіни

- Пацієнт у положенні стоячи, п'ятки і спина притулені до стіни.
- Підборіддя знаходиться у звичайному для пацієнта положенні.
- Пацієнту необхідно максимально притиснутися головою до стіни (не закидаючи голову) (рис. 2А, 2Б).
- Вказати кращий результат із двох спроб у сантиметрах (наприклад, 10,2 см).



Рис. 2А



Рис. 2Б

О.О. Гарміш, к.м.н., ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Уніфіковані методи оцінки функції хребта та запальної активності хвороби при спондилоартритах

Продовження. Початок на стор. 59.

Методика вимірювання люмбальної флексії

• Пацієнт у положенні стоячи прямо.
• Необхідно поставити відмітку на рівні уявної лінії, що з'єднує задні верхні клубові ості (розміщені біля «ямочок Венери») (3А).
• Наступна відмітка ставиться на 10 см вище у вертикальній площині (3Б).
• Пацієнт максимально нахиляється вперед, вимірюється збільшення відстані між відмітками (3В).
• Результат реєструють з точністю 0,1 см.
• Записується кращий результат із двох спроб.


Рис. 3А


Рис. 3Б


Рис. 3В

Методика вимірювання ротації в шийному відділі хребта

• Пацієнт сидить прямо на стільці, підборіддя горизонтально, руки на колінах.
• Помістити гоніометр на верхівку голови на одній лінії з носом (4А).
• Попросити пацієнта максимально повернути голову вліво, спрямовуючи гоніометр за поворотом голови, в якості результату записати кут, що утворився після ротації (4Б).
• Здійснити повторне вимірювання; записати кращий результат із двох спроб при ротації вліво.
• Повторити процедуру для правого боку.
• Результат вказується як середнє арифметичне вимірювань справа і зліва у градусах (0-90°).

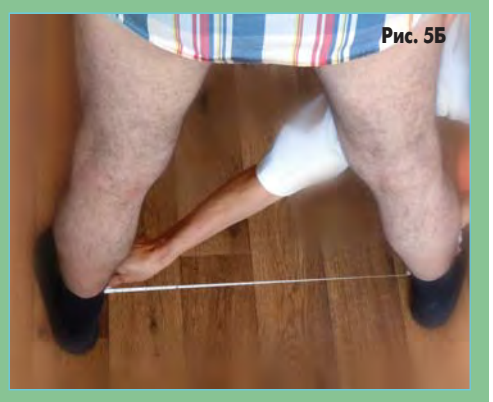

Рис. 4А


Рис. 4Б

Методика вимірювання відстані між медіальними кісточками

• Положення пацієнта лежачи на спині (5А), ноги максимально розведені в сторони, коліна випрямлені, пальці ніг направлені вгору (метод, якому слід надавати перевагу).
• Альтернативний варіант: пацієнт у положенні стоячи з максимально розведеними ногами (5Б).
• Виміряти відстань між медіальними кісточками в сантиметрах (табл. 2).


Рис. 5А


Рис. 5Б

Таблиця 2. Індекс BASMI: бали 0-2

	0	1	2
	Легка	Середня	Тяжка
Латеральна люмбальна флексія, см	>10	5-10	<5
Відстань «козелок – стіна», см	<15	15-30	>30
Люмбальна флексія, см	>4	2-4	<2
Максимальна відстань між медіальними кісточками, см	>100	70-100	<70
Шийна ротація, °	>70	20-70	<20
Результат: сума балів за п'ятьма показниками.			

Результат є сумою балів оцінки кожного показника в діапазоні від 0 до 2 або від 0 до 10. Найчастіше використовують 3-бальну систему оцінки (табл. 2). Загальний рахунок від 0 до 10 балів.

Для оцінки ентезитів використовують Маастрихтський індекс (MASES).

Оцінюють 13 ділянок (рис. 8):
• 1-ше реберно-хрящове зчленування справа/зліва (а);
• 7-ме реберно-хрящове зчленування справа/зліва (б).
• передня верхня клубова ость справа/зліва (в);
• гребні клубових кісток (д);
• задня верхня клубова ость справа/зліва (є);
• остистий відросток L5 (ж);
• місця прикріплення ахіллового сухожилля та підошовного апоневрозу (з).

Оцінюють тільки наявність (1) чи відсутність (0) болючості.

Результат індексу MASES являє собою суму від 0 до 13.

За наявності периферичного артриту для оцінки болючих і припухлих суглобів використовують 44 суглоби (рис. 9).

Комбіновані індекси: ASDAS, критерії покращення ASAS 20, ASAS 40, ASAS 5/6. Ці індекси використовують для первинної оцінки активності хвороби і в подальшому для оцінки ефективності терапії. Для розрахунку цих індексів необхідно мати інформацію щодо поточних лабораторних показників СРБ і ШОЕ, а також заповнені пацієнтом такі шкали: біль у хребті, загальна оцінка активності захворювання пацієнтом, індекс BASDAI. Шкали бувають двох видів: візуальна аналогова шкала (ВАШ) та числова рейтингова шкала (ЧРШ). Згідно з рекомендаціями ASAS перевагу слід надавати використанню ЧРШ.

Загальна оцінка активності захворювання пацієнтом: ВАШ и ЧРШ

Як ви оцінюєте активність Вашого захворювання в цілому за останній тиждень?

Оцінка болю в хребті за ВАШ або ЧРШ: з метою оцінки болю в хребті використовують середнє арифметичне двох показників протягом останнього тижня: біль уночі та загальний біль (рис. 6).

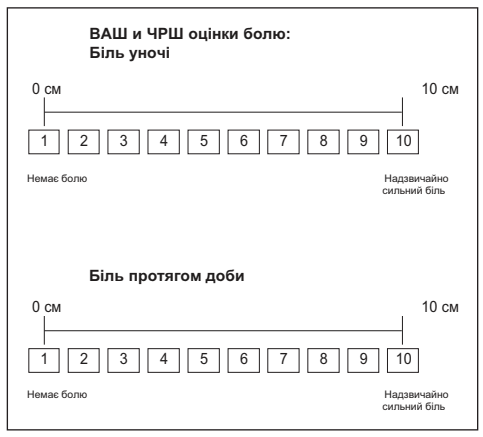


Рис. 6

Індекс BASDAI. Україномовну версію було валідовано на базі Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

1. Загальний рівень втомлюваності.
2. Загальний рівень болю в шиї, спині та кульшових суглобах, викликаний анкілозивним спондилоартритом.
3. Загальний рівень болю та (або) припухання в інших суглобах (крім шиї, спини чи кульшових суглобів).
4. Загальний рівень дискомфорту при дотику чи натисканні в будь-яких ділянках тіла.
5. Загальний рівень ранкової скутості від часу пробудження.
6. Тривалість ранкової скутості від часу пробудження (0-120 хв).

Результат розраховується за формулою: $\frac{1+2+3+4+(5+6/2)}{5}$

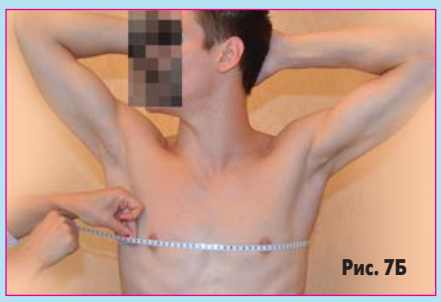
Значення індексу ≥4 свідчить про високу активність хвороби.

Індекс BASFI. Україномовну версію було валідовано на базі Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

Екскурсія грудної клітки (показник не входить до BASMI)

• Пацієнт стоїть, руки опущені вниз або за головою.
• Заміряють окружність грудної клітки на рівні четвертого міжребер'я під час максимального вдиху (7А) та видиху (7Б).
• Результатом є різниця між двома замірами, яка в нормі становить >5 см.
• Замір проводять двічі, враховують найкращий результат.


Рис. 7А


Рис. 7Б

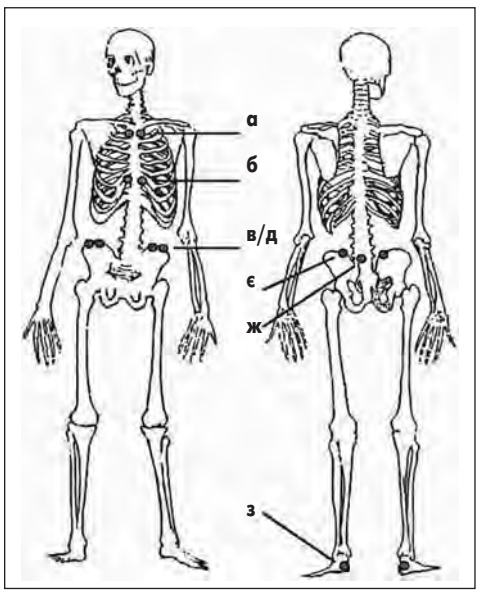
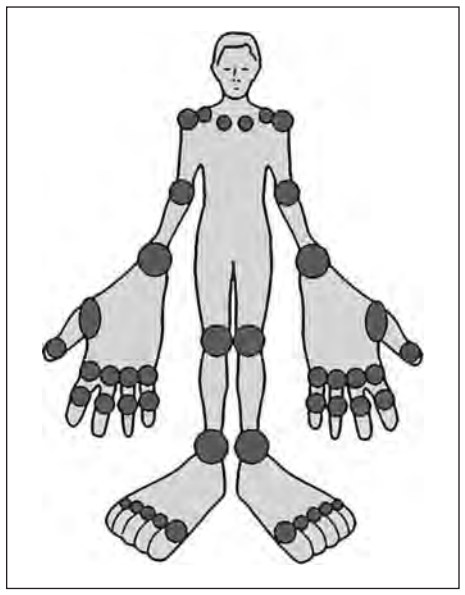


Рис. 8


Рис. 9

• Будь ласка, оцініть ступінь вашої здатності протягом минулого тижня виконувати такі дії.

1. Одягти шкарпетки або колготки без сторонньої допомоги чи допоміжних засобів.

2. Підняти з підлоги ручку без сторонньої допомоги, згинаючись у поясі вперед.

3. Дістати високої полички однією рукою без сторонньої допомоги чи допоміжних засобів.

4. Піднятися зі стільця без допомоги рук чи допоміжних засобів.

5. Встати з підлоги без сторонньої допомоги з положення лежачи на спині.

6. Стояти, не спираючись, протягом 10 хв без відчуття дискомфорту.

7. Пройти 12-15 сходинок вгору, ставлячи на сходинку лише одну ногу, не тримаючись поручнів і без застосування допоміжних засобів.

8. Озирнутися без повертання тулуба.

9. Виконувати дії, які вимагають фізичних зусиль (наприклад, фізичні вправи, робота в саду чи на городі, заняття спортом).

10. Активно проводити увесь день вдома чи на роботі.

Результатом є середнє арифметичне відповідей на запитання; значення 4 і вище свідчить про значні функціональні порушення.

Індекс ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) розроблено за аналогією з індексом DAS, який застосовують для оцінки активності ревматоїдного артриту.

Показники, які використовують при розрахунку індексу ASDAS:

• загальна оцінка болю в спині (2 запитання BASDAI);

• загальна оцінка активності захворювання пацієнтом;

• біль/припухлість периферичних суглобів (третє запитання BASDAI);

• тривалість ранкової скутості (6 запитання BASDAI);

• СРБ у мг/л (або ШОЕ).

Формули для розрахунку ASDAS:

ASDAS-СРБ = 0,121 × біль у спині + 0,110 × загальна оцінка пацієнтом активності хвороби + 0,073 × біль/припухлість периферичних суглобів + 0,58 × тривалість ранкової скутості + 0,579 × Ln(СРБ+1).

ASDAS-ШОЕ = 0,113 × загальна оцінка пацієнтом активності хвороби + 0,293 × √ШОЕ + 0,086 × біль/припухлість периферичних суглобів + 0,069 × тривалість ранкової скутості + 0,079 × біль у спині.

Згідно з рекомендаціями ASAS треба надавати перевагу використанню ASDAS-СРБ, ASDAS-ШОЕ можливо використовувати у разі відсутності даних СРБ.

На сайті **http://www.asas-group.org/clinical-instruments/asdas_calculator/asdas.html** доступна он-лайн версія для розрахунку індексу ASDAS.

Індекс ASDAS має вищу чутливість у визначенні активності АС, ніж BASDAI. Низький ступінь активності визначається при ASDAS <1,3, помірний – від 1,3 до <2,1, високий – від 2,1 до 3,5 та дуже високий – >3,5.

Зменшення ASDAS на Δ≥1,1 свідчить на рахунок клінічно значущого покращення, а на Δ≥2,0 – значного покращення.

Критерії покращення ASAS 20 та 40

Показники, які використовують при розрахунку індексу:

• загальна оцінка активності захворювання пацієнтом;

• інтенсивність болю;

• функція (індекс BASFI);

• інтенсивність запалення (середнє арифметичне відповідей на запитання 5, 6 індексу BASDAI).

ASAS 20:

• покращення на ≥20% та ≥1 бал як мінімум 3 показників за 10-бальною шкалою;

• відсутність погіршення на ≥20% та ≥1 бал за показником, який залишився, за 10-бальною шкалою ASAS 40:

• покращення на ≥40% та ≥2 бали як мінімум 3 показників за 10-бальною шкалою;

• відсутність погіршення за показником, який залишився.

Критерії часткової ремісії ASAS

Показники:

• загальна оцінка активності захворювання пацієнтом;

• інтенсивність болю;

• функція (індекс BASFI);

• інтенсивність запалення (середнє арифметичне відповідей на запитання 5, 6 індексу BASDAI).

Оцінка ≥2 балів за всіма доменами (за 10-бальною шкалою).

Критерії покращення ASAS 5/6

Показники:

• загальна оцінка активності захворювання пацієнтом;

• інтенсивність болю;

• функція (індекс BASFI);

• інтенсивність запалення (середнє арифметичне відповідей на питання 5, 6 індексу BASDAI);

• СРБ;

• рухливість хребта (латеральна люмбальна флексія).

Покращення ≥20% як мінімум за 5 показниками.

PHUA/BIO/0915/0001

ПЕРЕДПЛАТА НА 2015 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2015 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 разів на рік
Вартість передплати – 300,00 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 26000052613363 ФКВ «ПРИВАТБАНК», РОЗРАХУНКОВИЙ ЦЕНТР, МФО 320649, 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

Повідомлення

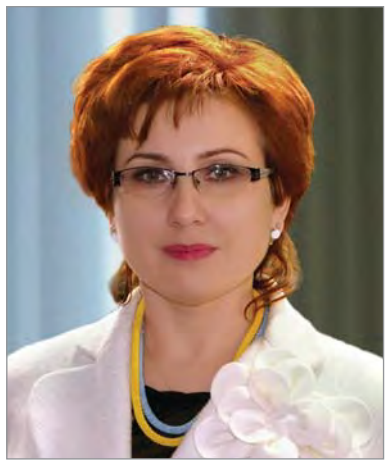
Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя"
ФКВ „ПРИВАТБАНК", розрахунковий центр
Код ЄДРПОУ: 3 8 4 1 9 7 8 5
Розрахунковий рахунок: 2 6 0 0 0 0 0 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3
МФО банку: 3 2 0 6 4 9
Призначення та період платежу:
Платник:
Контролер:
Касир:
Бухгалтер:

Квитанція

Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя"
ФКВ „ПРИВАТБАНК", розрахунковий центр
Код ЄДРПОУ: 3 8 4 1 9 7 8 5
Розрахунковий рахунок: 2 6 0 0 0 0 0 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3
МФО банку: 3 2 0 6 4 9
Призначення та період платежу:
Платник:
Контролер:
Касир:

И.Ю. Головач, д.м.н., профессор, Клиническая больница «Феофания» ГУД, г. Киев

Индивидуализация лечения остеопороза: специфические клинические сценарии



И.Ю. Головач

По данным ВОЗ, остеопороз занимает 4-е место среди неинфекционных заболеваний после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета. Наиболее тяжелые осложнения остеопороза – переломы шейки бедра и позвонков – ассоциированы с высокой заболеваемостью и смертностью. Прогресс последних лет в изучении и разработке тактики лечения остеопороза связан с открытиями в области биологии костной ткани.

Основным пунктом в понимании биологии костной ткани является процесс, при котором минерализованная костная ткань резорбируется (рассасывается) остеокластами с последующим формированием нового костного матрикса остеобластами и следующей за этим минерализацией. Костное ремоделирование является центральным процессом поддержания прочности костей скелета [11, 16]. С возрастом, с развитием дефицита эстрогенов и тестостерона, других метаболических расстройств, костная резорбция начинает превалировать над формированием, приводя в конечном итоге к остеопорозу. Костная резорбция превалирует над костеобразованием за счет увеличения количества и активности остеокластов, уменьшения числа и активности остеобластов или же в результате сочетания этих процессов. Таким образом, антирезорбтивные препараты ингибируют функционирование остеокластов и снижают интенсивность костной резорбции. Анаболические лекарственные средства повышают скорость костеобразования. Остеоциты, составляя 90-95% всех костных клеток, также играют важнейшую роль в регуляции костного метаболизма; они являются своего рода «дирижерами» оркестра костных клеток, регулируя их активность. Остеоциты действуют как механосенсоры; именно они способствуют распознаванию зоны микроповреждения и микротрещин и определяют потребность в реконструкции данного участка [16].

На сегодняшний день достигнут значительный прогресс в понимании биологии кости и регуляции ремоделирования. Открыт и расшифрован Wnt сигнальный путь, определяющий формирование кости [15]. Костный морфогенетический белок и паратиреоидный гормон стимулируют костеобразование именно посредством воздействия на этот путь. Естественными ингибиторами этого пути являются склеростин и ингибитор сигнального пути Dickkopf-1 Wnt (DKK). Склеростин, в частности, экспрессируется остеоцитами в ответ на механический стресс и другие метаболические расстройства. В противовес этому важнейшим путем костной резорбции является взаимодействие активатора рецептора нуклеарного фактора B (RANK) со своим лигандом (RANKL). RANKL, высвобождаясь с поверхности остеобластов, связывается с RANK на остеокластах. Это взаимодействие определяет пролиферацию, активацию и созревание остеокластов. Остеопротегерин (OPG) – рецептор-приманка для RANKL, предупреждает его связывание с рецептором, защищая таким образом костную ткань от чрезмерной резорбции. Следовательно, остеокласт-опосредованная костная резорбция регулируется прежде всего балансом системы RANK-RANKL-OPG. Открытие этой сигнальной системы, являющейся основным регулятором процессов дифференцировки, функционирования и апоптоза остеокластов, совершило прорыв в понимании патофизиологии остеопороза [1].

С углублением и расширением наших знаний в биологии костной ткани в последнее десятилетие существенно изменился спектр препаратов для лечения остеопороза, что позволило добиться прогресса в особо сложных клинических ситуациях (табл. 1). С внедрением в клиническую практику этих групп препаратов риск переломов снизился приблизительно на 70% [6]. У пациентов с предшествующим переломом шейки бедренной кости вторичная профилактика позволяет снизить не только риск повторных переломов, но и риск смерти [2]. В последние годы были достигнуты значительные успехи в лечении различных форм остеопороза, что связано с внедрением в клиническую практику деносумаба, терипаратида в дополнение к имеющимся в арсенале бисфосфонатам, что способствовало созданию новых подходов, в том числе индивидуализированных, в лечении остеопороза с учетом коморбидности и преференций. Лучшее понимание биологии кости привело к созданию новых (и не последних) терапевтических агентов с таргетным механизмом действия: антисклеростиновых антител – ромосозумаба и бломозумаба, ингибитора катепсина К – оданакатиба.

Антирезорбтивные и анаболические препараты, представленные в таблице 1, наиболее часто используются в реальной клинической практике и различаются по степени влияния на риск переломов костей различных локализаций, а также способам и частоте введения. Также общей рекомендацией при лечении остеопороза является обязательный дополнительный прием препаратов кальция и витамина D. Согласно рекомендациям IOF (International Osteoporosis Foundation) ежедневная суточная доза элементарного кальция для женщин в период постменопаузы составляет 1200 мг. Рекомендован также ежедневный прием витамина D в дозе 800-1000 МЕ до достижения целевого уровня $25(OH)D_3$ – 30 нг/мл. Кроме того, необходимыми мерами являются модификация факторов риска развития и прогрессирования остеопороза, предупреждение падений, физические упражнения для укрепления опоры. Именно такие подходы позволят длительно сохранить здоровье костей.

Основными антирезорбтивными препаратами, относящимися к первой линии терапии и влияющими на функцию остеокластов, являются бисфосфонаты, деносумаб и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР) [9, 11].

Бисфосфонаты – наиболее распространенные препараты для лечения остеопороза, относящиеся к первой линии терапии. Бисфосфонаты адсорбируются минерализованной поверхностью кости и поглощаются остеокластами, вмешиваясь в биохимические процессы костной резорбции; они также индуцируют апоптоз остеокластов [20]. Многочисленные исследования продемонстрировали достоверное снижение риска переломов различных локализаций под влиянием длительной терапии бисфосфонатами. Так, в исследовании Fracture Intervention Trial (FIT), включившем 2027 женщин с предыдущими переломами позвонков, 4-летнее лечение алендронатом снижало риск новых позвоночных переломов на 47% (относительный риск 0,53; 95% доверительный интервал 0,28-0,75) и перелома шейки бедренной кости на 51% (ОР 0,49; 95% ДИ 0,23-0,99). В исследовании HORIZON-PTF (Health Outcomesand Reduce Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly-Pivotal Fracture Trail), включившем 7500 женщин с остеопорозом, на фоне трехлетнего лечения золедроновой кислотой уменьшался риск новых вертебральных переломов на 70% (ОР 0,30; 95% ДИ 0,24-0,38) и переломов шейки бедренной кости – на 41% (ОР 0,59; 95% ДИ 0,42-0,83) [14]. Благодаря тому, что бисфосфонаты встраиваются в кость и длительное время в ней сохраняются, в отличие от других препаратов, они демонстрируют длительный эффект даже при отмене. В этих же исследованиях показано, что все преимущества в отношении минеральной плотности кости и достигнутые результаты сохранялись даже после прекращения лечения (9 лет для золедроновой кислоты, 10 лет для алендроната) [3, 4].

Таблица 1. Препараты для лечения остеопороза, эффективность которых доказана в рандомизированных клинических исследованиях

Препарат	Снижение риска переломов в клинических исследованиях			Особенности применения
	Позвоночник	Бедро	Внепозвоночные отделы	
Анаболические препараты				
Терипаратид	+		+	Подкожно ежедневно
Антирезорбтивные препараты				
Алендронат	+	+	+	Перорально еженедельно
Ризедронат	+	+	+	Перорально еженедельно
Ибандронат	+			Перорально ежемесячно Внутривенно ежеквартально
Золедроновая кислота	+	+	+	Внутривенно 1 раз в год
Ралоксифен	+			Перорально ежедневно
Деносумаб	+	+	+	Подкожно каждые 6 мес
Стронция ранелат	+			Перорально ежедневно

Деносумаб – первый биологический препарат для лечения остеопороза, представляющий собой полностью гуманизированное антитело к RANKL. Для получения деносумаба использовалась технология XenoMouse, которая заключается в модификации генома мыши и синтезе в ее организме человеческих антител вместо мышиных [21]. Деносумаб связывает RANKL и предотвращает его взаимодействие с соответствующим рецептором, полностью имитируя тем самым физиологическую функцию OPG, останавливая костную резорбцию путем подавления дифференцировки, функции и выживаемости остеокластов. Деносумаб имеет уникальную структуру и низкий антигенный потенциал, что позволяет избежать перекрестного реагирования с другими эндогенными компонентами. Деносумаб применяется подкожно каждые 6 мес. Базовое исследование деносумаба FREEDOM, включившее 7868 женщин с остеопорозом, демонстрирует достоверное снижение частоты вертебральных переломов (ОР 0,32; 95% ДИ 0,26-0,41), переломов шейки бедренной кости (ОР 0,60; 95% ДИ 0,37-0,97) и невертебральных переломов (ОР 0,80; 95% ДИ 0,67-0,95). В клинических исследованиях с участием более 10 тыс. пациенток были получены убедительные доказательства эффективности деносумаба в предотвращении остеопоротических переломов основных локализаций в сравнении с плацебо, показан более мощный антирезорбтивный эффект в сравнении с алендронатом, благоприятный профиль безопасности и высокий уровень приверженности пациенток к лечению [1]. Деносумаб продемонстрировал полную обратимость антирезорбтивных эффектов без накопления в костном матриксе, долгосрочную безопасность (более 5 лет) и управляемость нежелательных явлений.

Сигнальный путь RANKL/RANK/ OPG не является строго специфичным для остеокластов и в известной мере функционирует в клетках эндотелия, остеобластах, Т-лимфоцитах, незрелых тимоцитах, эпителии протоков грудных желез, хондроцитах, дендритных клетках [19]. В связи с этим вероятность влияния деносумаба на иммунологические процессы, канцерогенез, кальцификацию сосудов, минеральный обмен нуждается в дальнейшем изучении, несмотря на то что накопленные данные подтверждают отсутствие клинически значимых колебаний подобных осложнений в группах. Существует также теоретический риск, что деносумаб, особенно в сочетании с другими биологическими агентами, может повышать риск инфекций. Однако вторая и третья фазы исследований деносумаба не показали увеличения риска инфекций, также не было указаний на рост частоты оппортунистических инфекций [18]. Изучение эффективности деносумаба у пациентов с ревматоидным артритом также не выявило повышения частоты инфекций [5].

Группа СМЭР, к сожалению, не зарегистрирована в Украине. Ралоксифен является селективным модулятором эстрогеновых рецепторов, оказывающим эстрогенное действие на кость и антиэстрогенные эффекты на клетки рака грудной железы и рака эндометрия. Ралоксифен применяется для уменьшения риска инвазивного роста рака грудной железы без увеличения риска развития рака эндометрия. Ралоксифен повышает минеральную плотность позвонков на 2-3%, снижает риск позвоночных переломов на 3-43%, не оказывая при этом существенного влияния на риск переломов шейки бедра [12]. Мощность СМЭР как антиостеопоротических препаратов может быть недостаточна, особенно в тяжелых случаях.

Терипаратид – аналог паратиреоидного гормона – первый анаболический препарат, зарегистрированный для лечения остеопороза. Терипаратид – рекомбинантный активный фрагмент эндогенного человеческого паратиреоидного гормона (ПТГ), единственный препарат, который значительно стимулирует образование новой костной ткани. К настоящему времени показано, что интермиттирующее воздействие ПТГ стимулирует костеобразование на трабекулярных и кортикальных костных поверхностях за счет увеличения

количества и активности остеобластов [8]. Это приводит к преобладанию костного формирования над костной резорбцией на индивидуальных ремоделирующихся участках. Напротив, постоянное и значительное увеличение уровня эндогенного ПТГ, которое встречается при гиперпаратиреозе, может обусловливать снижение минеральной плотности скелета, так как резорбция кости преобладает над костеобразованием [7, 17].

Эффективность терипаратида изучена в исследованиях с участием 1637 женщин в постменопаузе с позвоночными переломами. Терапия терипаратидом ассоциируется со снижением риска позвоночных (ОР 0,35; 95% ДИ 0,22-0,55) и непозвоночных переломов (ОР 0,31; 95% ДИ 0,25-0,86) в сравнении с плацебо [14, 17]. Важно отметить, что при проведении терапии терипаратидом гистологическая структура вновь образованной костной ткани соответствует профилю молодой кости [13]. Также важным моментом является высокая эффективность терипаратида в лечении множественных компрессионных переломов позвонков и тяжелого остеопороза, когда быстрое формирование кости является оправданным. После курса терипаратида рекомендуется использовать антирезорбенты, чтобы сохранить или увеличить минеральную плотность кости, поскольку после отмены терипаратида без дополнительного назначения антирезорбтивной терапии потери костной массы продолжаются.

В таблице 2 суммированы наиболее частые побочные эффекты антиостеопоротических препаратов.

Выбор антиостеопоротического препарата в каждом конкретном случае должен осуществляться с учетом индивидуальной клинической ситуации, тяжести остеопороза, коморбидных состояний, предпочтений пациента. Некоторые ситуации требуют совместного ведения больного ревматологом, эндокринологом, гинекологом, ортопедом-травматологом. Особую группу представляют пациенты с хронической болезнью почек и низкой фильтрационной способностью. У таких пациентов развивается метаболическое заболевание костей, одним из видов которого является остеопороз, протекающий на фоне выраженного дефицита витамина D, гиперфосфатемии, гипокальциемии, вторичного гиперпаратиреоидизма. Поэтому контроль данных показателей чрезвычайно важен в ведении таких больных. Особое место в лечении остеопороза занимает ведение пациентов со злокачественными новообразованиями; применение некоторых групп антиостеопоротических препаратов может улучшить прогноз в отношении не только остеопороза, но и опухоли.

В таблице 3 представлены различные клинические ситуации и персонифицированные варианты антиостеопоротического лечения.

Современные подходы к лечению остеопороза базируются на оценке риска переломов (прежде всего система FRAX) и минеральной плотности кости. Согласно последним рекомендациям оральные бисфосфонаты считаются препаратами первой линии. При этом не была четко определена длительность такой терапии. В последнее время в связи с появившимися данными относительно атипичных переломов бедра и случаями остеонекрозов челюсти длительность лечения бисфосфонатами пересмотрена. И хотя четкая связь между приемом бисфосфонатов и атипичными переломами бедра окончательно не установлена, рекомендуется ограничить их прием 3-5 годами с последующим перерывом в терапии («лекарственными каникулами»). Изменения лечения осуществляются, как правило, в случае неудачной терапии: продолжается потеря минеральной плотности кости, несмотря на применение эффективных доз и приверженность пациента к терапии, или отмечается появление новых переломов костей.

Цель-ориентированная стратегия лечения (treat-to-target) широко используется в различных областях медицины, а в последнее время стала сферой интереса и в отношении остеопороза [9]. Эта парадигма ведения больных с остеопорозом базируется на данных о реакции на терапию, которые оцениваются на основании сведений относительно минеральной плотности, маркеров костного обмена, оценки факторов риска или возникновения переломов костей [10]. В 2014 г. эксперты ESCEO, проведя длительный и многоплановый анализ возможности применения такой стратегии в лечении больных с остеопорозом, посчитали, что в настоящее время не представляется возможным использовать стратегию лечения до достижения цели при остеопорозе, учитывая необходимость дальнейшего совершенствования адресности лечения. Последующие исследования должны способствовать консенсусу в отношении определения порогов вмешательств и критериев неудачи лечения, дальнейшему изучению взаимосвязи между переломами костей и минеральной плотностью, оценке эффективности лечения и установлению краткосрочных целей.

Таблица 2. Побочные эффекты основных антиостеопоротических препаратов

Класс	Препарат	Ограничения и возможные побочные эффекты
Бисфосфонаты для приема внутрь	Алендронат	Расстройства со стороны ЖКТ
	Ибандронат	
	Ризедронат	
Внутривенные бисфосфонаты	Ибандронат	Гриппоподобный синдром, миалгии, артралгии
	Золедронат	
Стронций ранелат		Риск тромбозов, DRESS синдром, ограничение приема у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями
Биологическая терапия	Деносумаб	Воспаление подкожной клетчатки, боль в конечностях
SERMs	Ралоксифен*	Вазомоторные расстройства, тромбозы, колики
	Лазофоксифен*	
ПТГ	Терипаратид*	Тошнота, головокружение, судороги, прием не дольше 24 мес
	rHuPTH*	

*препарат не зарегистрирован в Украине.
Примечание: DRESS – сыпь с эозинофилией и системными симптомами.

Таблица 3. Индивидуализация применения антиостеопоротической терапии в различных клинических ситуациях

Клинический сценарий	Терапевтические подходы	Обоснование
Первичная профилактика, лечение постменопаузального остеопороза	Алендронат, ризедронат, ибандронат, золедроновая кислота, деносумаб (доказанная антифрактурная активность)	Существующие строгие доказательства противопереломной активности для всех 3 зон – позвоночник, бедро, внепозвоночные переломы костей
Пациент с множественными компрессионными переломами позвоночника	Рассмотреть возможность применения терипаратида; бисфосфонаты, ралоксифен, деносумаб	Терипаратид достоверно снижает риск новых переломов позвонков, кратность позвоночных переломов, а также эффективен в случае выраженных и средневыраженных переломов позвонков
Пациенты с остеопорозом и высоким риском перелома шейки бедренной кости	Алендронат, ризедронат, золедроновая кислота, деносумаб	Эти препараты демонстрируют достоверное снижение риска переломов бедренной кости в рандомизированных клинических исследованиях
Пациенты с высоким риском глюкокортикоид-индуцированного остеопороза	Алендронат, ризедронат, золедроновая кислота; рассмотреть возможность применения терипаратида	Препараты выбора согласно рекомендациям ACR'2010 по лечению глюкокортикоид-индуцированного остеопороза
Пациенты со средним риском развития глюкокортикоид-индуцированного остеопороза	Алендронат, ризедронат, золедроновая кислота	Согласно рекомендациям ACR'2010: при дозе ГК <7,5 мг/сут – алендронат или ризедронат; при дозе ГК ≥7,5 мг/сут – алендронат, ризедронат, золедроновая кислота
Пациенты с остеопорозом и анамнезом эзофагеальной язвы, ГЭРБ, операциями на желудке, с гастроинтестинальной непереносимостью бисфосфонатов	Золедроновая кислота, деносумаб, терипаратид	Противопоказаны пероральные препараты (бисфосфонаты). Золедроновая кислота и деносумаб вводятся парентерально Применение терипаратида не ассоциируется с гастроинтестинальными побочными эффектами
Пациент с остеопорозом и хронической болезнью почек с СКФ 15-30 мл/мин	Деносумаб	Деносумаб не выводится почками (в соответствии с исследованием FREEDOM)
Пациенты постменопаузального периода с низкой минеральной плотностью кости и высоким риском рака грудной железы	Ралоксифен	Ралоксифен уменьшает частоту позвоночных переломов вследствие хрупкости и снижает риск инвазивного рака грудной железы
Пациенты позднего постменопаузального периода, принимавшие в течение нескольких лет ралоксифен, при стабильной минеральной плотности кости в настоящее время	Рассмотреть переход на препараты первой линии для лечения постменопаузального остеопороза – алендронат, ризедронат, золедроновая кислота, деносумаб	С возрастом достоверно возрастает риск переломов шейки бедренной кости и тромбоэмболических осложнений. Роль ралоксифена в снижении риска переломов бедра не доказана
Пациенты, для которых длительные интервалы в дозировании препаратов являются предпочтительными (пациенты пожилого возраста с низким комплайенсом, пациенты домов престарелых с остеопорозом, с выраженным снижением когнитивной функции)	Золедроновая кислота, деносумаб, ибандронат, ризедронат	Преимущества имеют препараты с длительными интервалами между введениями и парентеральные формы. Золедроновая кислота применяется внутривенно 1 раз в год; деносумаб – подкожно 1 раз в 6 мес; ибандронат внутривенно 1 раз в 3 мес или перорально ежемесячно; ризедронат – еженедельно
Пациенты позднего постменопаузального периода с высоким риском переломов, которые на протяжении нескольких лет принимали ЗГТ	Рассмотреть переход на препараты первой линии для лечения постменопаузального остеопороза – алендронат, ибандронат, ризедронат, золедроновая кислота, деносумаб	ЗГТ ассоциируется с повышенным риском коронарной болезни, тромбоэмболиями легочной артерии, раком грудной железы согласно данным исследования Women's Health Initiative

Примечание: ГЭРБ – гастроэзофагеальная болезнь; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЗГТ – заместительная гормональная терапия; ГК – глюкокортикоиды.

Литература

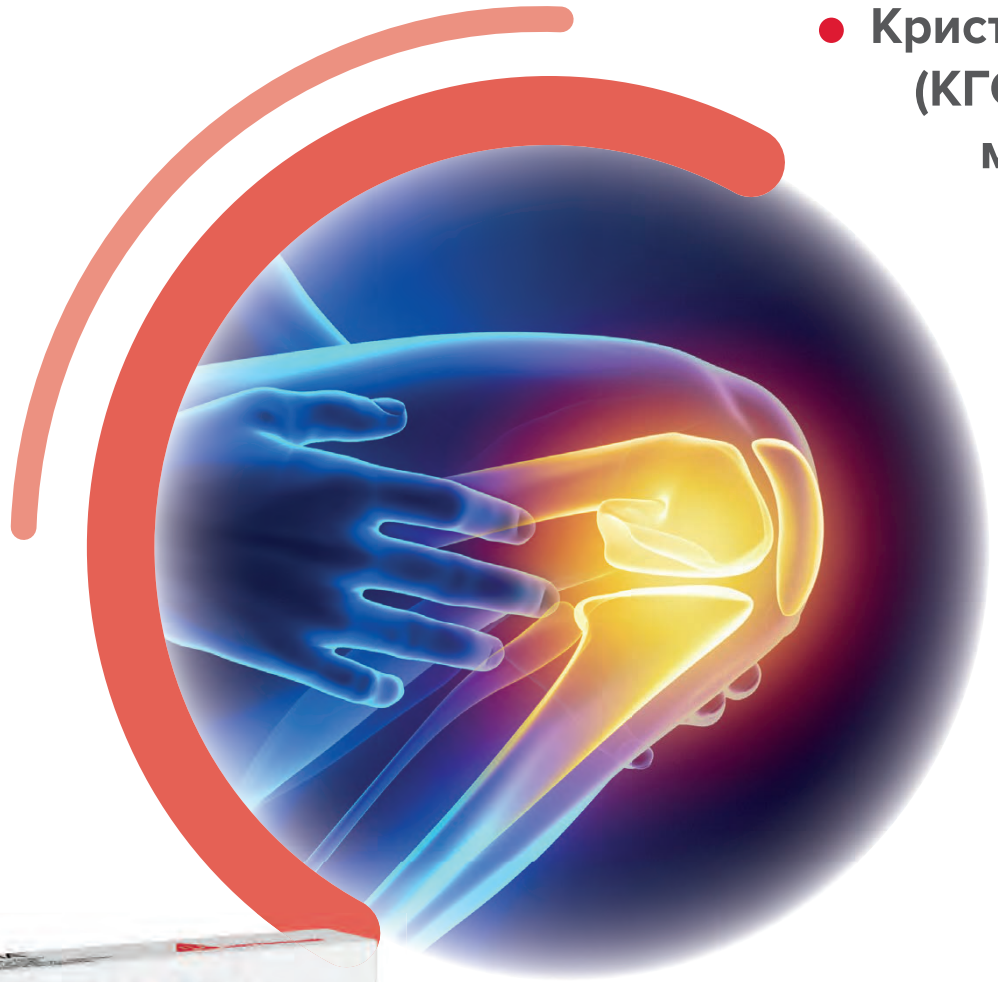
1. Головач И.Ю. Новая цель таргетной терапии остеопороза – ингибитор RANKL деносумаб // Украинский ревматол. журнал. – 2013. – № 51 (1). – С. 12-20.
2. Лесняк О.М. Современная модель оказания медицинской помощи при остеопорозе, основанная на вторичной профилактике переломов // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 34. – С. 34-39.
3. Black D.M., Reid I.R., Cauley J.A. et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) // J. Bone Miner. Res. – 2015. – Vol. 30(5). – P. 934-944.
4. Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E. et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial // JAMA. – 2006. – Vol. 296(24). – P. 2927-2938.
5. Cohen S.B., Dore R.K., Lane N.E. et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 58 (5). – P. 1299-1309.
6. Crandall C.J., Newberry S.J., Diamant A. et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review // Ann. Intern. Med. – 2014. – Vol. 161. – P. 711-723.
7. Dempster D.W., Parisien M., Silverberg S.J., Liang X.-G., Schnitzer M., Shen V, Shane E., Kimmel D.B., Recker R., Lindsay R., Bilezikian J.P. On the mechanism of cancellous bone preservation in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism // J. Clinical Endocrinology Metabolism 1999, Vol. 84, pp. 1562-1566.
8. Hock J.M. Anabolic actions of PTH in the skeleton of animals. J. Musculoskelal Neuron Interaction 2001 Vol. 2, pp. 3317.
9. Kanis J.A., McCloskey E., Branco J. Goal-directed treatment of osteoporosis in Europe // Osteoporosis Int. – 2014. – Vol. 25(11). – P. 2533-2543.
10. Lewiecki E.M., Cummings S.R., Cosman F. Treat-to-target for osteoporosis: is now the time? // J.Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98. – P. 946-953.
11. Lim S.Y., Bolster M.B. Current approaches to osteoporosis // Curr. Opin. Rheumatol. – 2015. – Vol. 27 (3). – P. 216-224.
12. Mirkin S., Pickar J.H. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): a review of clinical data // Maturitas. – 2015. – Vol. 80. – P. 52-57.
13. Paschalis E.P., Glass E.V., Donley D.W., Eriksen E.F. Bone mineral and collagen quality in iliac crest biopsies of patients given teriparatide: new results from the fracture prevention trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90(8). – P. 4644-4649.
14. Reginster J.Y., Neuprez A., Dardenne N., et al. Efficacy and safety of currently marketed antiosteoporosis medications // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 28. – P. 809-834.
15. Rossini M., Gatti D., Adami S. Involvement of WNT/beta-catenin signaling in the treatment of osteoporosis // Calcif. TissueInt. – 2013. – Vol. 93. – P. 121-132.
16. Seeman E., Delmas P.D. Bone quality – the material and structural basis of bone strength and fragility // N.Engl.J.Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 2250-2261.
17. Silva B.C., Costa A.G., Cusano N.E. et al. Catabolic and anabolic actions of parathyroid hormone on the skeleton // J. Endocrinol. Invest. – 2011. – Vol. 32. – P. 801-810.
18. Watts N.B., Roux C., Modlin J.F. et al. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? // Osteoporos Int. – 2012. – Vol. 23(1). – P. 327-337.
19. Wright H. (2009) RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. Curr. Rev. Musculoskelet. Med., 2: 56-64.
20. Xu X.L., Gou W.L., Wang A.Y. et al. Basic research and clinical application of bisphosphonates in bone disease: what have we learned over the last 40 years? // J. Transl. Med. – 2013. – Vol. 11. – P. 303.
21. Yang X.D., Jia X.C., Corvalan J.R., Wang P., Davis C.G. (2001) Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy. Crit. Rev. Oncol. Hematol., 38 (1): 17-23.

MEDA

Дона®

Глюкозаміну сульфат

ЄДИНИЙ ГЛЮКОЗАМІН, ЕФЕКТИВНІСТЬ ЯКОГО В ЛІКУВАННІ ОСТЕОАРТРИТУ ДОВЕДЕНА КЛІНІЧНИМИ ДОСЛІДЖЕННЯМИ[1]





- **Кристалізований глюкозаміну сульфат (КГС) – унікальний метод стабілізації молекули глюкозаміну сульфату, що розроблений компанією МЕДА (Роттафарм)[2]**

ЗАХИЩЕНО ПАТЕНТОМ[3]

- **Критична різниця у фармакокінетиці у порівнянні з генеричними препаратами[4-6]**
- **Достовірно знижує потребу у нестероїдних протизапальних засобах[7,8]**
- **Збільшує ширину суглобової щілини, що вказує на припинення руйнації хряща[9]**

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; допоміжні речовини: аспартам (Е 951), сорбіт (Е 420), кислота лимонна безводна, макрогол 4000. **Лікарська форма.** Порошок для орального розчину. **Основні фізико-хімічні властивості:** білий кристалічний порошок без запаху. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А Х05. **Показання.** Лікування симптомів остеоартриту, тобто болю і функціонального обмеження. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до глюкозаміну або до будь-якої із допоміжних речовин; порушення функцій печінки та нирок у стадії декомпенсації, схильність до кровотеч. Порошок для орального розчину містить аспартам і тому протипоказаний пацієнтам із фенілкетонурією. Препарат ДОНА® не можна застосовувати пацієнтам з алергією на молюски, оскільки діюча речовина отримана із молюсків. **Побічні реакції.** Критерії оцінки частоти розвитку побічної реакції лікарського засобу: дуже часто – ≥ 1/10, часто – від ≥ 1/100 до ≤ 1/10, нечасто – від ≥ 1/1000 до ≤ 1/100, рідко – від ≥ 1/10000 до ≤ 1/1000, дуже рідко – ≤ 1/10000, невідомої частоти – частота не може бути оцінена з доступних даних. З боку травної системи: часто – біль у животі, метеоризм, диспепсія, діарея, запор, нудота; з боку нервової системи: часто – головний біль, сонливість, втомлюваність; невідомої частоти – запаморочення; з боку імунної системи: невідомої частоти – алергічні реакції; з боку органів зору: невідомої частоти – розлади зору; з боку шкіри та її структур: нечасто – еритема, свербіж, висипання; невідомої частоти – ангіоневротичний набряк, кропив'янка, випадання волосся. **Термін придатності.** 3 роки. Дата закінчення терміну дії дійсна тільки для продукції у неушкодженій заводській упаковці у випадку її правильного зберігання. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С. **Упаковка.** Саше з тришарового матеріалу, який складається з паперу/алюмінію/поліетилену, сплавлених разом нагріванням з чотирьох сторін. По 20 або 30 саше у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Роттафарм Лтд., Ірландія. Р.П. UA/0878/01/01 до 03.07.2019, UA/4178/01/01 до 22.11.2015.

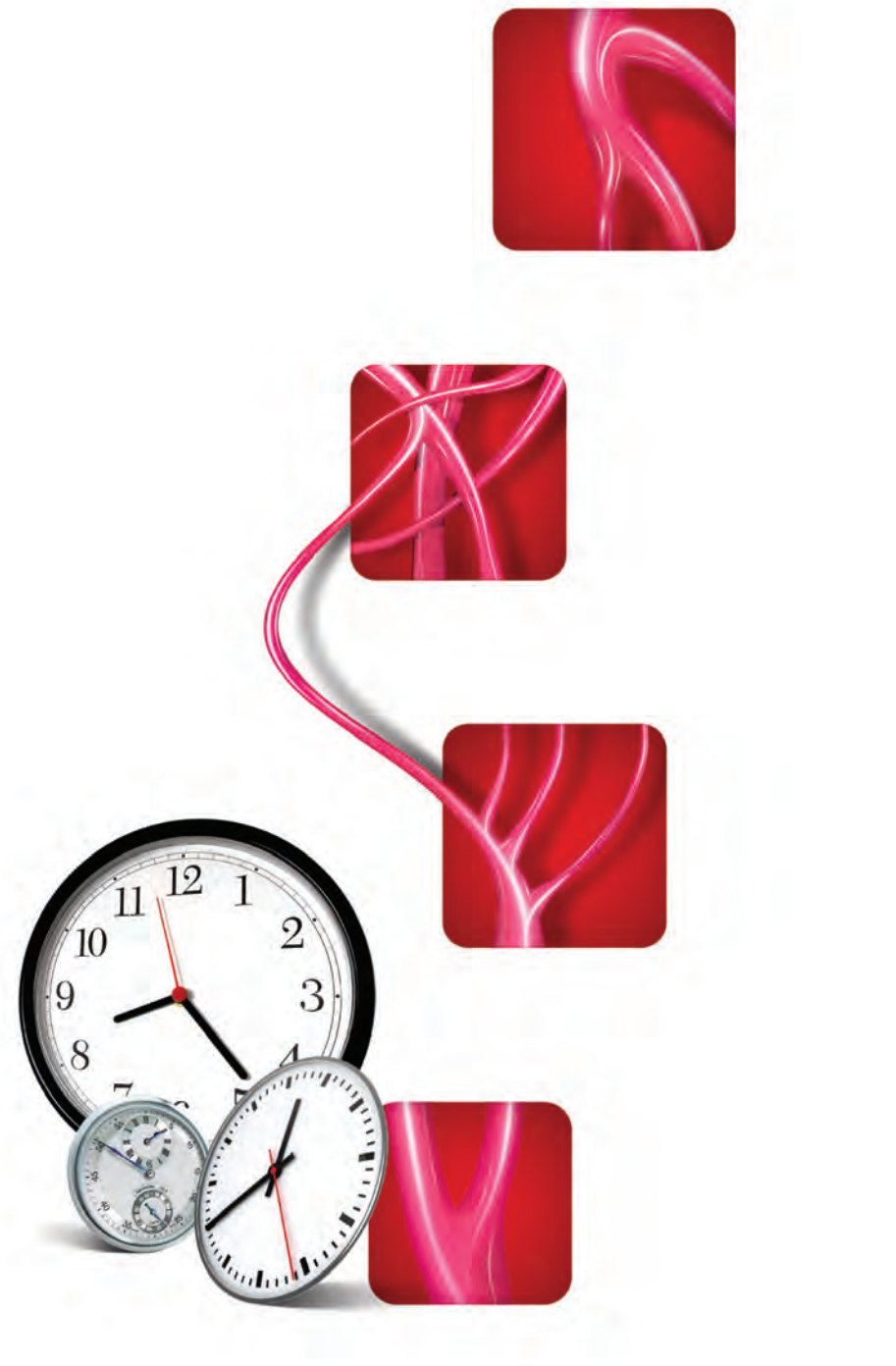
ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ.

Література. 1. Roman-Blas JA, 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. Lucio C. Rovati, Federica Girolami and Stefano Persiani. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties Ther Adv Musculoskel Dis (2012) 0(0) 1-14. 3. US Patent 5847107. 4. Altman R. Glucosamine therapy for knee osteoarthritis:pharmacokinetic considerations Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2(4), 359-371 (2009). 5. Persiani S, Roda E, Rovati LC, 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. 6. Jackson CG, Plaas AH, Sandy JD, Hua C, Kim-Rolands S, Barnhill JG, Harris CL, Clegg DO. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. Osteoarthritis Cartilage. 2010 Mar;18(3):297-302. 7. Nicola Giordano, Antonella Fioravanti, Panagiotis Papakostas, Antonio Montella, Giorgio Giorgi and Ranuccio Nuti The Efficacy and Tolerability of Glucosamine Sulfate in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Current Therapeutic Research - Vol.70, Number 3, June 2009. 8. Pharmaco-Epidemiology of GonArthroSis and coxarthrosis (PEGASus study) (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT13087_OSAFLEXAN_PIC_REEV_Avis3_CT13087.pdf). 9. Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Arch Intern Med. 2002 Oct 14; 162(18): 2113-23.

Меда Фармасьютікалз Світселенд ГмбХ
Представництво в Україні та країнах СНД
01054, м. Київ, вул. О. Гончара, 57-Б, поверх 6.
www.meda.ua

ТІВОРТІН® Незамінний донатор **оксиду азоту**





У складі комплексної терапії ІХС сприяє:

- підвищенню толерантності до фізичного навантаження[1-2];
- зниженню добового використання нітрогліцерину[2];
- при комбінованому використанні із статинами достовірно більше знижує рівень тригліцеридів у порівнянні із плацебо+статини[3];
- нівелюванню побічної дії β-адреноблокаторів – еректильної дисфункції.

www.tivortin.com

1. Коноплева Л.Ф. L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются // Therapia. - 2010. - №10. - С. 64-68
2. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // Український медичний часопис. - 2009. - 5.
3. Schulze F. и соавт., 2009. Nutrition Research. 2009 May; 29(5): 291-7.

Форма випуску:
4,2% р-н L-аргініну гідрохлориду 100 мл для інфузій
L-аргініну аспартат (1 г/5 мл), розчин для пиття у флаконах по 100 та 200 мл

Інформація про лікарські препарати Тівортін® та Тівортін® аспартат. **Тівортін® р-н. Склад:** 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). **Тівортін® аспартат. Склад:** 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну – 0,57 г, кислоти аспарагінової – 0,43 г). **Покази до застосування.** Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стан після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин головного мозку, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легенів, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі та хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. Захворювання інших систем організму: затримка розвитку плода і прееклампсія, метаболічний алкалоз, гіпоксичні та астенічні стани. **Протипоказання.** Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, дитячий вік (до 18 років). **Спосіб застосування та дози. Тівортін® Розчин для інфузій.** Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину. Добова доза препарату складає 100 мл розчину. При важких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл на добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не повинна перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7-10 днів. **Тівортін® аспартат. Розчин для перорального застосування.** Застосовують внутрішньо, приймають під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця і головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3-8 разів на добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих та хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії – по 5 мл 3-6 разів на добу. При гіпоксичних і астенічних станах, імунокорекції при зниженні функції вилочкової залози по 5 мл 4-8 разів на добу. Максимальна добова доза – 8 г. Тривалість курсу лікування – 8-15 днів; за необхідності курс лікування повторюють. **Побічні реакції.** Рідко – відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, які зникають самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт в місці введення розчину. Рідко алергічні реакції. *Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. РП МОЗ України №UA/9941/01/01 від 18.08.2009 р., №UA/8954/01/01 від 13.09.2013 р. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. Зберігати у недоступному для дітей місці.*

ЮРІЯ·ФАРМ
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua

REGISTERED COMPANY ISO 9001: 2009
GOOD MANUFACTURING PRACTICE GMP

Takeda

Я ♥

КАРДіОМАГНіЛ

Вибір,
підказаний серцем



- **Первинна і вторинна профілактика тромбоутворення**[1]
- **Дозування відповідає рекомендаціям ESC**[2] **і AHA**[3]
- **Виробляється в Німеччині**[4]

Діюча речовина: acetylsalicylic acid. **Лікарська форма:** табл., в/плівковою оболонкою, містить 75 мг кислоти ацетилсаліцилової; табл., в/плівковою оболонкою, містить 150 мг кислоти ацетилсаліцилової. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Код АТХ B01A C06. **Показання.** Таблетки: гостра та хронічна ішемічна хвороба серця; профілактика повторного тромбоутворення; 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. Таблетки форте: гостра та хронічна ішемічна хвороба серця. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота є аналгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. **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. п. МОЗ України:** UA/10141/01/01, UA/10141/01/02 від 15.01.2015 №11. **Виробник.** Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Кардіомагніл. 2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. J Hypertension 2013; 34: 2949–3003. 3. Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Older Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2013;128. 4. Реєстраційне посвідчення на лікарський препарат UA/10141/01/01, UA/10141/01/02 від 15.01.2015 № 11.

AHA (American Heart Association) — Американська асоціація серця, ESC (European Society of Cardiology) — Європейське товариство кардіологів.

ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

CARD-FPA-022015-24