



Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія

№ 2 (33)
квітень 2014 р.
 20 000 примірників
 Передплатний індекс **37639**



Академик НАМН Украины

Владимир Коваленко

**Диагностика и лечение
 легочной гипертензии
 в Украине
 сегодня и завтра**

Читайте на сторінці **16**

Академик НАМН Украины

Георгий Дзяк

**Инфекционный
 миокардит — взгляд
 на проблему изнутри**

Читайте на сторінці **25**

Член-корреспондент НАМН Украины

Александр Пархоменко

Совет экспертов

**Программа
 предупреждения венозных
 тромбоэмболических
 осложнений в Украине**

Читайте на сторінці **3**

Доктор медицинских наук,
 профессор
 Лариса Чернуха

Совет экспертов

**Программа
 предупреждения венозных
 тромбоэмболических
 осложнений в Украине**

Читайте на сторінці **3**

Доктор медицинских наук,
 профессор
 Евгения Свищенко

**Современные
 рекомендации по лечению
 артериальной гипертензии**

Читайте на сторінці **15**

Takeda

**Ранній
та надійний**
 контроль АТ
 порівняно з
 валсартаном¹

24-годинний
 контроль АТ²

**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. Bönnér G, Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme 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:** **Фармакокінетика:** Азилсартан медоксоміл перетворюється на активну молекулу азилсартану, яка виступає селективним агоністом ефектів ангіотензину II за рахунок блокади рецепторів АТ₁. **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.

Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для публікацій в спеціалізованих виданнях, для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

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



НМГ з найбільшим використанням у світі¹
Висока ефективність та безпека, що доведено клінічними дослідженнями²
Найширший спектр показів серед усіх НМГ³
Наявність мультидозового флакона³

Показання³: профілактика венозної тромбоемболії при хірургічних втручаннях, які супроводжуються помірним та високим тромбогенним ризиком; профілактика тромбозу глибоких вен у пацієнтів, які перебувають на постільному режимі у зв'язку із гострими терапевтичними захворюваннями: серцевою недостатністю (III або IV клас за класифікацією NYHA), гострою дихальною недостатністю, гострим інфекційним або ревматичним захворюванням при наявності принаймні ще одного фактора ризику венозної тромбоемболії; профілактика тромбоутворення в екстракорпоральному контурі кровообігу під час проведення гемодіалізу (процедура в середньому триває близько 4 годин або менше); лікування діагностованого тромбозу глибоких вен, що супроводжується тромбоемболією легеневої артерії або без неї та не має тяжких клінічних симптомів, за винятком тромбоемболії легеневої артерії, яка вимагає лікування тромболітичним засобом або хірургічного втручання; лікування нестабільної стенокардії та гострого інфаркту міокарда без зубця Q у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою; лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом/елевациєю сегмента ST у комбінації з тромболітичним засобом у хворих, до яких можливе подальше застосування коронарної ангіопластики, а також без неї. Поширені побічні реакції: геморагічні прояви, тромбоцитопенія, безсимптомне та зворотне підвищення рівня тромбоцитів, алергічні реакції, остеопороз, гіперкаліємія³. Повну інформацію про побічні ефекти та використання Ви можете знайти в інструкції для медичного застосування препарату Клексан®.

¹ MAT May 2009, Retail, IMS Worldwide, 2009.

² Anticoagulants. A Guide through Acronyms and Major Clinical Trials. Second edition, 2012, 245 p.

³ Інструкція для медичного застосування препарату Клексан®.

Р.П. № UA/7181/01/01 Наказ МОЗ України від 21.09.2012 № 734.

Р.П. № UA/7182/01/01 Наказ МОЗ України від 18.05.2010 № 417.

Р.П. № UA/10143/01/01 Наказ МОЗ України від 21.09.2012 № 734.

Территория безопасности

Программа предупреждения венозных тромбоэмболических осложнений в Украине

Венозные тромбоэмболии (ВТЭ) – широко распространенные осложнения в хирургической и терапевтической клинической практике, которые характеризуются высоким уровнем смертности. Ежегодно в Европейском Союзе возникает 1,5 млн случаев ВТЭ (W.H. Geerts, 2004), в США – 900 тыс. случаев (R.H. White et al., 1998). Ежегодное количество смертей, связанных с ВТЭ, по данным литературы, превышает общее количество случаев смерти от СПИДа, рака грудной железы и смерти от дорожно-транспортных происшествий.

Сегодня идеология предупреждения ВТЭ с целью снижения уровня смерти у пациентов высокого риска активно развивается во всем мире, и ее практическая реализация в Украине стала целью проведения проекта «Территория безопасности», организованного 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, при поддержке компании Санофи.

11 апреля в г. Киеве состоялся совет экспертов, в ходе которого были рассмотрены проблемы тромбопрофилактики в мире и Украине, а также результаты программы «Территория безопасности» за 2013 г. и направления дальнейшей работы. Во время мероприятия обсуждались следующие вопросы:

- отдельные проблемы тромбопрофилактики в общей и сосудистой хирургии, онкологии, акушерстве, у пациентов ортопедического, гинекологического и неврологического профиля, у больных с сердечной и дыхательной недостаточностью;
- образовательная работа с врачами в области тромбопрофилактики;
- необходимость обновления Национальных междисциплинарных рекомендаций по проведению тромбопрофилактики;
- сотрудничество с МЗ Украины с целью повышения юридического значения Национальных рекомендаций по проведению тромбопрофилактики для практического здравоохранения;
- проблема доступности инструментально-лабораторного обследования пациентов с подозрением на ВТЭ;

– перспектива формирования центров для предоставления высококвалифицированной помощи пациентам с ВТЭ как в момент развития осложнения, так и при необходимости консультативной помощи в дальнейшем.

В мероприятии приняли участие 16 ведущих украинских экспертов в области хирургии и терапии. В частности, на заседании выступили с докладами **член-корреспондент НАМН Украины, вице-президент Ассоциации кардиологов Украины, руководитель рабочей группы по неотложной кардиологии, президент Украинской ассоциации специалистов по неотложной кардиологии, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко** и **вице-президент Ассоциации сосудистых хирургов Украины, ведущий научный сотрудник отдела хирургии магистральных сосудов Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова, доктор медицинских наук, профессор Лариса Михайловна Чернуха**.

? Какие пациенты имеют повышенный риск развития ВТЭ и какие последствия влечет отсутствие эффективной профилактики этих осложнений?

Профессор Л.М. Чернуха:

– Высокий риск развития ВТЭ наблюдается при выполнении большого количества вмешательств в общей хирургии, при абдоминальных и ортопедических (эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов, вмешательстве



Л.М. Чернуха



А.Н. Пархоменко



по поводу переломов бедренной кости и таза) операциях.

Риск развития ВТЭ – тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоза глубоких вен (ТГВ) – особенно высок, начиная с момента хирургического вмешательства и в течение 4-5 нед после его проведения. ТЭЛА – событие, сопряженное с высоким риском смерти, а у выживших пациентов – с риском формирования хронического легочного сердца. ТГВ часто приводит к развитию посттромботической болезни (синдрома) – хронического заболевания, обусловленного органическим поражением глубоких вен и проявляющегося нарушением венозного оттока из пораженной конечности. Вероятность развития тяжелых форм посттромботической болезни у пациентов с ТГВ тем выше, чем больше поражен сегмент сосуда. Образование трофических язв можно наблюдать уже через 2-4 года после развития ТГВ.

Продолжение на стр. 14.

Оценка рисков по шкале Caprini



Поставьте соответствующий балл, если у пациента есть такой фактор риска, и укажите общую сумму баллов.

1. Поставьте 1 балл в необходимую ячейку

- ☐ Возраст 41-60 лет
- ☐ Незначительная плановая хирургия
- ☐ Массивная хирургия в анамнезе (<1 мес)
- ☐ Варикозное расширение вен нижних конечностей
- ☐ Данные о воспалительном заболевании кишечника
- ☐ Отек нижних конечностей (в настоящий момент)
- ☐ Ожирение (ИМТ >25 кг/м²)
- ☐ Острый инфаркт миокарда (<1 мес)
- ☐ Застойная сердечная недостаточность (<1 мес)
- ☐ Сепсис (<1 мес)
- ☐ Тяжелая пневмопатия, в т.ч. пневмония (<1 мес)
- ☐ Хроническое обструктивное заболевание легких
- ☐ Иммобилизация по медицинским причинам
- ☐ Переливание крови (<1 мес)
- ☐ Беременность или послеродовой период (<1 мес)
- ☐ Пероральная контрацепция или заместительная гормонотерапия
- ☐ Мертворождаемость необъяснимого генеза, спонтанный выкидыш (≥3), преждевременные роды с токсемией или задержка развития у новорожденного

2. Поставьте 2 балла в необходимую ячейку

- ☐ Возраст 61-74 года
- ☐ Массивное хирургическое вмешательство (>45 мин)
- ☐ Артроскопическое вмешательство
- ☐ Онкология (ранее или в настоящий момент)
- ☐ Центральный венозный катетер
- ☐ Лапароскопическое вмешательство (>45 мин)
- ☐ Иммобилизация (>72 ч)
- ☐ Иммобилизационная гипсовая повязка (<1 мес)

3. Поставьте 3 балла в необходимую ячейку

- ☐ Возраст ≥75 лет
- ☐ Данные о ТГВ/ТЭЛА в анамнезе
- ☐ Данные о ТГВ/ТЭЛА в семейном анамнезе
- ☐ Положительный результат теста на наличие фактора V Лейдена

- ☐ Положительный результат теста на протромбин 20210А
- ☐ Высокие уровни гомоцистеина в сыворотке крови
- ☐ Положительный результат теста на волчаночный антикоагулянт
- ☐ Высокие уровни антикардиолипидных антител
- ☐ Тромбоцитопения на фоне гепарина
- ☐ Другие тромбофилические факторы

4. Поставьте 5 баллов в необходимую ячейку

- ☐ Плановая артропластика суставов нижних конечностей
- ☐ Перелом шейки бедра, таза или нижних конечностей (<1 мес)
- ☐ Инсульт (<1 мес)
- ☐ Политравматизм (<1 мес)
- ☐ Острое повреждение спинного мозга (<1 мес)

Итого баллов

Уровень риска по классификации АССР (2012) и количество баллов по шкале Caprini	Профилактика у пациентов без высокого риска кровотечений
Очень низкий (0 баллов)	Ранняя активация и или механическая профилактика
Низкий (1-2 балла)	Только механическая профилактика
Умеренный (3-4 балла)	НМГ, или нефракционированный гепарин (НФГ) в низкой дозе
Высокий (5 и более баллов)	НМГ или НФГ и дополнительно механическая профилактика



Європейська Бізнес Асоціація

Bringing Businesses Together

Щодо регулювання фармацевтичної сфери і подальшої ефективної взаємодії нового Уряду України та міжнародної фармацевтичної бізнес-спільноти

Шановний Арсенію Петровичу!

Європейська Бізнес Асоціація (надалі — Асоціація), що представляє інтереси міжнародного та українського бізнесу в Україні і об'єднує понад 900 компаній, засвідчує Вам свою високу повагу.

Перш за все ми хотіли б подякувати за Ваше активне сприяння у винесенні на розгляд ВР України 10 квітня 2014 року законопроекту, який мав на меті виправлення технічної помилки щодо встановлення дискримінаційної ставки ПДВ на рівні 20% на операції з імпорту продукції, яка має важливе соціальне значення і відсутність якої могла призвести до вкрай негативних наслідків для здоров'я і життя населення України.

Водночас хотіли б звернутись до Вас із цим відкритим листом, оскільки вважаємо, що подальший розвиток взаєморозуміння між державними органами і фармацевтичною спільнотою є запорукою мінімізації будь-яких негативних коливань у фармацевтичному і медичному секторах, що, безумовно, є важливим для населення будь-якої держави. Наше звернення продиктоване останніми подіями і нововведеннями, результатом яких, на нашу думку, стали такі явища:

- напруження на ринку лікарських засобів і медичних виробів через ризик їх фізичної недоступності для пацієнтів на додаток до значного погіршення економічної доступності ліків та медичних засобів у зв'язку з різкою девальвацією української гривні;
- суттєві фінансові втрати операторів фармацевтичного ринку через технічну помилку у введених у дію 1 квітня 2014 року змінах до Податкового кодексу України, які встановили 20% ПДВ на операції з імпорту лікарських засобів та медичних виробів.

Як відомо і неодноразово наголошувалось Асоціацією, несподіване, не обгрунтоване і, в результаті, технічно помилкове запровадження ПДВ у розмірі 20% на операції з імпорту лікарських засобів і медичних виробів із введенням в обов'язкову дію цього абсолютно нового для фармацевтичної сфери податку через 4 дні після його затвердження ВР України призвело до доволі масштабної дестабілізації системи постачання життєво-необхідних ліків і медичних виробів на територію України.

Ще раз хотіли б підкреслити свою стурбованість непрозорим способом, у який були прийняті зміни до Податкового кодексу, а також зволіканням із винесенням на голосування ВР України законопроекту для затвердження ставки ПДВ на ліки на рівні 7%. Маємо надію, що підписання Закону України і його опублікування відбудеться щонайшвидше і колапсу на ринку ліків і медичних виробів не станеться.

Ми вважаємо передчасним запровадження ПДВ на лікарські засоби на тлі 40% знецінення гривні і значного зростання цін в аптеках, що вже відбувається, без відповідного роз'яснення пересічному населенню неминучого зростання ціни у зв'язку із економічною сутністю самого податку і відсутністю участі держави у відшкодуванні вартості ліків для населення, яке існує в країнах ЄС, а також без надання, принаймні, перехідного періоду для адаптації організаційно-операційної діяльності компаній і задля забезпечення більш толерантного ставлення до нововведення з боку громадськості і населення.

Також наше загальне збентеження посилилося публічними заявами влади, що супроводжували запровадження ПДВ на ліки і які кинули тінь на всесвітньо відомих провідних міжнародних фармацевтичних виробників, звинувачуючи їх у надприбутках і їх приховуванні. Запевнення широких верств населення у тому, що зростання ціни на лікарські засоби, яке продовжується і яке стане ще більшим після введення ПДВ, компенсуватиметься, буцімто, прихованими надприбутками іноземних фармацевтичних виробників, створило додаткове напруження і є, по суті, непорозумінням.

Впевнені, що вислів «фармацевтична мафія» не може вживатись високопосадовцями відносно провідних міжнародних компаній, які виробляють і постачають життєво-необхідну продукцію на користь населення тієї країни, на чолі управління якою ці посадовці стоять. Ми підтверджуємо, що компанії-виробники (zareєстровані в країні у кількості більше тисячі компаній), які інвестують в Україну, сплачуючи до її бюджету митні збори та різні види податків, створюючи нові робочі місця, проводячи спеціалізовані навчальні заходи для лікарів та фармацевтів, надаючи фінансову підтримку українським ученим для їх участі у міжнародних заходах, спонсоруючи видання медичної літератури і забезпечуючи отримання населенням України інноваційного лікування, яке не може бути забезпечене потужностями лише внутрішнього виробництва, наразі неприємно збентежені почутими висловами. Сподіваємось, що вони стали можливими у медійному просторі лише через загальне напруження в державі у зв'язку із реальною загрозою її територіальній цілісності.

Ми переконані, якщо уповноважені державні органи влади згідно зі своїми функціями і на базі чинного законодавства мають факти і докази недобросовісної діяльності деяких суб'єктів господарювання, які працюють на фармацевтичному ринку, ці доведені випадки мають стати публічними і їх обов'язково потрібно донести до відома професійної громадськості та широкого загалу. Якщо ж причиною переконання у існуванні випадків порушень або застосування операторами ринку прихованих схем «викачування надприбутків» стають лише необгрунтовані підозри або усна інформація окремих осіб, вони не повинні давати підстав для різких публічних заяв із уст державних високопосадовців. На нашу думку, високопосадовці України мають бути взірцем і прикладом для забезпечення найкращих стандартів взаємовідносин і комунікацій різних учасників життя країни — влади, бізнесу і населення.

Зважаючи на зазначене, ми очікуємо від державних органів влади:

- 1) поважного ставлення до фармацевтичної бізнес-спільноти, яка забезпечує населення України ліками і медичними засобами, і унеможливлення заяв щодо компенсації зростання цін на лікарські засоби, яке відбувається через девальвацію гривні, до якого додається підвищення кінцевої ціни з причини запровадження ПДВ на рівні 7%, за рахунок надприбутків міжнародних фармацевтичних виробників (яких не існує) та інших можливих негативних характеристик у бік легального бізнесу, від виконання місії якого безпосередньо залежить якість життя і здоров'я населення України;
- 2) щоб будь-які законодавчі ініціативи і зміни у регулюванні такої чутливої сфери, як фармацевтична і медична, ретельно опрацьовувалися до їх можливого запровадження за участі професійної громадськості. Також стандартом роботи має стати обов'язкова оцінка наслідків і результатів введення будь-яких змін у короткотривалій перспективі як для населення, так і для всіх сторін, яких безпосередньо стосується та чи інша регуляторна ініціатива;
- 3) заходів щодо того, аби прийняттю і кінцевому затвердженню певного регулювання або змін у ньому обов'язково передувало запровадження перехідного періоду від декількох місяців до 5 років, залежно від ступеня змін у операційній діяльності, до яких має призвести регулювання, і враховуючи відповідний перехідний період, який встановлювався при введенні подібного регулювання чи змін до нього в країнах ЄС.

Вважаємо, що дотримання окреслених вище найкращих регуляторних практик та стандартів комунікацій із професійною громадськістю призведе до позитивних зрушень у функціонуванні галузі та сприятиме покращенню іміджу України на міжнародній арені і, зокрема, серед міжнародної фармацевтичної бізнес-спільноти.

Зі свого боку ми підтверджуємо готовність активно долучитись до вирішення проблемних питань і розробки актуальних змін, яких потребує сфера охорони здоров'я, а також до обговорення проблем, які уповноважені державні органи вважатимуть пріоритетними, і надавати нашу експертну підтримку при впровадженні регуляторних актів.

Заздалегідь дякуємо за розуміння і сподіваємось на подальший розвиток взаємовідносин співробітництва між державою і бізнесом.



Уважаемые коллеги,

в 2014 году исполняется 15 лет с момента регистрации препарата Плавикс® (клопидогрель) в Украине¹. За эти годы врачи смогли оценить все преимущества препарата Плавикс® в профилактике различных ишемических событий, а также в лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда, а пациенты получили возможность полноценно лечиться согласно современным международным рекомендациям. Очень важным фактором достижения необходимых результатов является соблюдение продолжительности курса терапии.

Мы рады сообщить, что компания Санофи, следуя глобальной стратегии по корпоративной социальной ответственности, а также с целью обеспечения большей доступности для пациентов современного, высококачественного и своевременного лечения, приняла решение о реализации в Украине двух важных социальных инициатив:

1 Снижение отпускных цен на препараты Плавикс® и Коплавикс® с апреля 2014 года*



2 Продолжение Медико-социальной программы «Помощь сердцу», которая была запущена в помощь пациентам, перенесшим острый коронарный синдром. Программа позволит пациентам придерживаться рекомендаций врача по длительности приема антитромбоцитарной терапии, получить доступное и полноценное лечение. С 2011 года благодаря данной программе уже более 1 000 пациентов получили необходимое лечение в нужном объеме на протяжении 1 года с существенными скидками на препараты. Поэтому следует отметить, что программа «Помощь сердцу» направлена на разрешение проблемы высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Украине.

¹ Препарат Плавикс® 75 мг был зарегистрирован в Украине 16.04.1999.

* С 01.04.2014 СІР-цена на препараты Плавикс® таблетки, покрытые оболочкой, 75 мг № 14, Плавикс® таблетки, покрытые оболочкой, 75 мг № 28 и Коплавикс® таблетки, покрытые оболочкой, 75 мг/75 мг № 28 снижена на 25%. Предложение действует с 01.04.2014 по 31.12.2014 на территории Украины. Детали на www.sanofi.ua
Розничная цена на указанные препараты может зависеть от величины наценки конкретного аптечного учреждения. Инструкция для медицинского применения препарата Коплавикс®. Приказ МЗ Украины № 571 от 06.09.2011. Р.С. МЗ Украины № UA/11680/01/02. Инструкция для медицинского применения препарата Плавикс®. Р.С. МЗ Украины № UA/9247/01/01. Приказ МЗ Украины № 615 от 18.07.2013. Р.С. МЗ Украины UA/9247/01/02. Приказ МЗ Украины № 791 от 12.10.2012.

Информация о лекарственных средствах предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ООО «Санофи-Авентис Украина». Киев, 01033, ул. Жилианская, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

Новые рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (АСС/АНА) 2013 г. по контролю уровня холестерина: возможности применения в украинских реалиях

В 2013 г. были опубликованы новые рекомендации экспертов American College of Cardiology / American Heart Association по контролю холестерина крови для снижения атеросклеротического кардиоваскулярного риска (2013 ACC/АНА Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults) (далее – АСС/АНА, 2013). Эти рекомендации существенно отличаются от предыдущих в первую очередь новыми подходами к лечению и фактически отказом от целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), чем вызвали неоднозначную реакцию мировых экспертов. В статье приводится краткий обзор данных рекомендаций, а также экспертное мнение ведущих украинских специалистов.

Обзор рекомендаций экспертов США по контролю уровня холестерина крови 2013 г.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и общей практики семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького Андрей Эдуардович Багрий:



— Гипер/дислипидемия стандартно рассматривается как важнейший фактор сердечно-сосудистого риска (ССР), включая коронарный, цереброваскулярный, периферические сосудистые бассейны. Показано, что применение препаратов, снижающих выраженность атерогенной гиперлипидемии (в первую

очередь статинов), ассоциировано с отчетливым уменьшением ССР. Кроме того, продемонстрировано, что статины могут обеспечивать выраженные благоприятные эффекты на прогноз не только в силу своих гиполипидемических свойств, но и вследствие наличия у них дополнительных эффектов (нелипидных, именуемых также плейотропными, включающих противовоспалительные, антитромботические и некоторые иные эффекты). Применение статинов оказалось настолько эффективным в снижении степени выраженности сосудистого риска, что эта стратегия стала стандартом профилактики и лечения во многих областях современной медицины.

В настоящем сообщении обсуждаются два опубликованных в конце 2013 г. серьезных документа, посвященных применению гиполипидемических лекарственных средств:

- Рекомендации экспертов АСС/АНА (2013);
- Всемирные рекомендации по контролю уровня липидов у больных с хроническими заболеваниями почек (Kidney Disease Improvement Global Outcome Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease) (KDIGO, 2013).

С учетом значительного объема материала представлен в виде нескольких таблиц и одного рисунка и сопровождается лишь краткими комментариями.

Рекомендации АСС/АНА, 2013 по контролю уровня холестерина крови для снижения атеросклеротического кардиоваскулярного риска

Комментарий: Эти рекомендации касаются, в первую очередь, вопросов применения статинов для вторичной и первичной профилактики атеросклеротических

сердечно-сосудистых заболеваний (АСССЗ) у взрослых, к которым отнесены лица в возрасте старше 21 года.

Авторы руководства указывают, что данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) не позволяют им с определенностью установить место статинов в лечении двух категорий больных: пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–IV функциональных классов по классификации NYHA с систолической дисфункцией левого желудочка и лиц, получающих диализное лечение. Что касается первой из них, то для выбора тактики назначения статинов таким пациентам можно основываться на опубликованных в 2013 г. рекомендациях экспертов США по лечению ХСН. В этих рекомендациях статины не позиционируются как часто применяемый класс препаратов у подобных больных, однако указывается, что при ХСН ишемического генеза продолжение их применения может быть вполне оправдано. Место статинов у диализных пациентов более четко обозначено во Всемирных рекомендациях по контролю уровня липидов у больных с хронической

Продолжение на стр. 8.

Таблица 1. Группы лиц, у которых польза от применения статинов явно превосходит риск (АСС/АНА, 2013)
Лица с уже имеющимся клинически значимым АСССЗ*
Лица с уровнем ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл ($\geq 5,0$ ммоль/л)
Лица с СД в возрасте 40–75 лет с уровнем ХС ЛПНП в пределах 70–189 мг/дл (1,8–5,0 ммоль/л) без клинически значимого АСССЗ*
Лица без клинически значимого АСССЗ* и без СД с уровнем ХС ЛПНП в пределах 70–189 мг/дл (1,8–5,0 ммоль/л) и ожидаемым 10-летним риском АСССЗ $\geq 7,5\%$ **
Примечание: ЛПНП – липопротеины низкой плотности; СД – сахарный диабет. *Клинически значимое АСССЗ – это острый коронарный синдром, инфаркт миокарда (в т.ч. в анамнезе), стабильная стенокардия, процедуры коронарной или иной артериальной реваскуляризации, инсульты, транзиторные ишемические атаки, поражения периферических артерий предположительно атеросклеротической природы. **Подсчет по специальным уравнениям (Pooled Cohort Equations, калькулятор доступен online: http://my.americanheart.org/cvriskcalculator). У лиц, не получающих статины и не имеющих клинически значимого АСССЗ и СД с уровнем ХС ЛПНП в пределах 1,8–5,0 ммоль/л, этот показатель рекомендуется подсчитывать каждые 4–6 лет.

Таблица 2. Высокие, умеренные и низкие дозы статинов (использовавшиеся в РКИ, которые анализировались авторами рекомендаций*; АСС/АНА, 2013)		
Высокие дозы (терапия с их использованием приводит в среднем к снижению ХС ЛПНП примерно на $\geq 50\%$)	Умеренные дозы (терапия с их использованием приводит в среднем к снижению ХС ЛПНП примерно на 30–50%)	Низкие дозы (терапия с их использованием приводит в среднем к снижению ХС ЛПНП примерно на $<30\%$)
Аторвастатин 40–80 мг Розувастатин 20 (40) мг	Аторвастатин 10 (20) мг Розувастатин (5) 10 мг Симвастатин 20–40 мг Ловастатин 40 мг Флувастатин XL 80 мг Флувастатин по 40 мг 2 р/сут Питавастатин 2–4 мг	Симвастатин 10 мг Ловастатин 20 мг Флувастатин 20–40 мг Питавастатин 1 мг
*Авторами были отобраны для анализа самые авторитетные РКИ наиболее высокого уровня. Статины и их дозы, указанные жирным шрифтом, изучались именно в этих РКИ. Препараты и дозы, приведенные курсивом, в таких РКИ не изучались, однако они разрешены к использованию Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA).		

Таблица 3. Рекомендации по применению статинов для снижения атеросклеротического ССР у взрослых (21 год и старше; АСС/АНА, 2013). Часть 1
Цель лечения Эксперты не дают рекомендаций «за» или «против» использования целевых уровней ХС ЛПНП или ХС не-ЛПВП для первичной или вторичной профилактики АСССЗ (без уровня доказательной базы)
Вторичная профилактика: • Прием высоких доз статинов должен быть начат или продолжен в качестве терапии первой линии у лиц обоего пола в возрасте 75 лет и старше при наличии у них клинически значимого АСССЗ*, если нет противопоказаний (I; A) • У лиц с клинически значимым АСССЗ* при наличии противопоказаний к применению высоких доз статинов, а также факторов, предрасполагающих к развитию побочных эффектов статинов, следует применять умеренные дозы статинов (I; A) • У лиц с клинически значимым АСССЗ* в возрасте старше 75 лет для решения вопроса о выборе между высокими и умеренными дозами статинов следует дополнительно оценить потенциальную пользу от их применения, возможные лекарственные взаимодействия и предпочтения больного. У тех лиц, которые хорошо переносят статины, желательно продолжение их применения (IIa; B)
Первичная профилактика у лиц в возрасте 21 года и старше с ХС ЛПНП $\geq 5,0$ ммоль/л: • Лиц с уровнями ХС ЛПНП ≥ 190 мг/дл ($\geq 5,0$ ммоль/л) или триглицеридов ≥ 500 мг/дл ($\geq 5,65$ ммоль/л) необходимо обследовать для исключения вторичных причин гиперлипидемии (I; B) • Лицам в возрасте 21 года и старше с первичным (не связанным с другими причинами) повышением ХС ЛПНП до $\geq 5,0$ ммоль/л следует назначить статины (подсчета 10-летнего риска АСССЗ у них не требуется): при отсутствии противопоказаний – использовать высокие дозы статинов; при невозможности их применения – использовать максимально переносимую дозу статинов (I; B) • У лиц в возрасте 21 года и старше с первичным (не связанным с другими причинами) повышением ХС ЛПНП до $\geq 5,0$ ммоль/л желательно интенсифицировать терапию статинами до достижения снижения уровня ХС ЛПНП не менее чем на 50% (IIa; B) • У лиц в возрасте 21 года и старше с первичным (не связанным с другими причинами) повышением ХС ЛПНП до $\geq 5,0$ ммоль/л после назначения максимально интенсивной терапии статинами при необходимости возможно добавление к ней нестатиновых препаратов для дальнейшего снижения уровня ХС ЛПНП. Следует принять во внимание потенциальную пользу от лечения, возможные лекарственные взаимодействия и предпочтения больного (IIb; C)
*Клинически значимое АСССЗ – это острый коронарный синдром, инфаркт миокарда (в т.ч. в анамнезе), стабильная стенокардия, процедуры коронарной или иной артериальной реваскуляризации, инсульты, транзиторные ишемические атаки, поражения периферических артерий предположительно атеросклеротической природы.

Новые рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/ANA) 2013 г. по контролю уровня холестерина: возможности применения в украинских реалиях

Продолжение. Начало на стр. 7.

болезнью почек (ХБП) (Kidney Disease Improvement Global Outcome Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease – KDIGO, 2013), в которых указывается, что прием статинов такими пациентами рекомендуется продолжать, если он начат ранее, но не следует назначать статины впервые на этом этапе.

Интересными и важными в практическом аспекте моментами рекомендаций ACC/АНА (2013) являются:

- 1) выделение четырех групп лиц (табл. 1), которым показана терапия статинами (здесь также важны четкое определение того, какие именно состояния относятся к АСССЗ, а также предлагаемый новый онлайн-калькулятор подсчета 10-летнего риска АСССЗ);
- 2) регламентация высоких, умеренных и низких доз статинов (табл. 2-4) с явным указанием на приоритетность высоких доз у подавляющего большинства больных с уже имеющимися АСССЗ (умеренные дозы резервируются

преимущественно для тех, кто не может переносить высокие дозы или имеет дополнительные факторы, повышающие вероятность развития побочных эффектов статинов);

3) достаточно простой и понятный алгоритм выбора тактики применения статинов (рис.);

4) детальное представление малоизвестных для отечественных клиницистов вопросов первичной профилактики АСССЗ статинами (табл. 3, 4);

5) четкое указание на то, что место нестатиновых гиполипидемических препаратов в настоящее время весьма неустойчивое с уровнем доказательной базы лишь IIb/C (табл. 4);

6) акцент на важности установления возможных вторичных причин гиперлипидемии (табл. 5).

Одним из наиболее неожиданных и, возможно, спорных моментов рекомендаций экспертов США является устранение из стратегии лечения статинами того, что казалось совершенно

стандартным ее элементом – целевых уровней (в частности ХС ЛПНП). Авторы объясняют это решение в первую очередь тем, что имеющиеся в крупных РКИ данные не позволяют точно установить такие уровни показателей липидного спектра, которые можно было бы с уверенностью признать целевыми. Представляется, что в условиях Украины буквальное следование этой рекомендации экспертов США пока преждевременно. Принимая во внимание чрезвычайно слабый уровень статинотерапии в нашей стране (включая как количество больных, получающих статины, так и дозы статинов, которые им назначены), резкая «смена курса» неизбежно дезориентирует врача широкой практики и еще больше ослабит интерес к статинам.

Очень важными в последней версии рекомендаций ACC/АНА представляются вопросы безопасности терапии статинами (табл. 5, 6), в числе которых следует отметить:

- 1) выделение факторов, предрасполагающих к развитию побочных эффектов статинов;
- 2) регламентацию оценки креатинкиназы (рутинно не требуется);
- 3) признание необходимости стандартной оценки уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) до начала терапии статинами;
- 4) четкое указание на то, что достижение уровня ХС ЛПНП в пределах

1,8 ммоль/л не является показанием к снижению дозы статинов;

5) разъяснение того, что при развитии СД на фоне применения статинов статинотерапию следует продолжать;

6) подробный алгоритм действий клинициста при возникновении на фоне лечения статинами мышечных симптомов разной степени выраженности.

В новых рекомендациях экспертов США по гиполипидемической терапии у взрослых подчеркивается важность сохранения приверженности пациентов к лечению одним и тем же статином (по возможности). Для этого на первых же этапах лечения следует делать выбор в пользу высококачественных статинов с наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом (аторвастатина, розувастатина) – оригинальных или генерических препаратов, компания-производитель которых вызывает доверие. Кроме того, необходимо назначать статины, которые продемонстрировали снижение ССР и смертности в крупных клинических рандомизированных исследованиях.

С позиции вышеперечисленных принципов оптимальной тактикой при проведении гиполипидемической терапии у пациентов с любой степенью ССР является назначение аторвастатина и розувастатина – препаратов, наиболее хорошо изученных в клинических исследованиях и широко применяемых в клинической практике.

Таблица 4. Рекомендации по применению статинов для снижения атеросклеротического ССР у взрослых (21 год и старше; ACC/АНА, 2013). Часть 2
Первичная профилактика у лиц с СД при уровне ХС ЛПНП 1,8-5,0 ммоль/л: - Умеренные дозы статинов следует начать или продолжать у лиц в возрасте 40-75 лет с СД (I; A) - У лиц в возрасте 40-75 лет с СД при уровне 10-летнего риска АСССЗ $\geq 7,5\%^{**}$ желательно использовать высокие дозы статинов, если нет противопоказаний (IIa; B) - У лиц с СД в возрасте моложе 40 или старше 75 лет для решения вопроса о начале, продолжении или интенсификации терапии статинами следует дополнительно оценить потенциальную пользу от их применения, возможные лекарственные взаимодействия и предпочтения больного (II; C)
Первичная профилактика у лиц без СД при уровне ХС ЛПНП 1,8-5,0 ммоль/л: - Для решения вопроса о тактике применения статинов для первичной профилактики у лиц с уровнем ХС ЛПНП в пределах 1,8-5,0 ммоль/л без клинически значимых АСССЗ* и СД следует использовать подсчет 10-летнего риска АСССЗ** (I; B) - Лица в возрасте 40-75 лет с уровнем ХС ЛПНП 1,8-5,0 ммоль/л без клинически значимых АСССЗ* и СД при уровне 10-летнего риска АСССЗ $\geq 7,5\%$ должны получать умеренные или высокие дозы статинов (I; A) - Лицам в возрасте 40-75 лет с уровнем ХС ЛПНП в пределах 1,8-5,0 ммоль/л без клинически значимых АСССЗ* и СД при уровне 10-летнего риска АСССЗ 5-7,5%** желательно рекомендовать умеренные дозы статинов (IIa; B) - Перед назначением статинов лицам в возрасте 40-75 лет с уровнем ХС ЛПНП в пределах 1,8-5,0 ммоль/л без клинически значимых АСССЗ* и СД следует дополнительно оценить потенциальную пользу от применения указанных препаратов, возможные лекарственные взаимодействия и предпочтения больного (IIa; C)
Сердечная недостаточность и гемодиализ Эксперты не дают рекомендаций по началу или прекращению применения статинов у лиц с сердечной недостаточностью II-IV функционального класса по классификации NYHA со сниженной систолической функцией левого желудочка, а также у лиц, получающих лечение программным гемодиализом (без уровня доказательной базы)
*Клинически значимое АСССЗ – это острый коронарный синдром, инфаркт миокарда (в т. ч. в анамнезе), стабильная стенокардия, процедуры коронарной или иной артериальной реваскуляризации, инсульты, транзиторные ишемические атаки, поражения периферических артерий предположительно атеросклеротической природы. **Подсчет по специальным уравнениям (Pooled Cohort Equations, калькулятор доступен online: http://my.americanheart.org/cvriskscalculator). У лиц, не получающих статины и не имеющих клинически значимого АСССЗ и СД с уровнем ХС ЛПНП в пределах 1,8-5,0 ммоль/л, этот показатель рекомендуется подсчитывать каждые 4-6 лет.

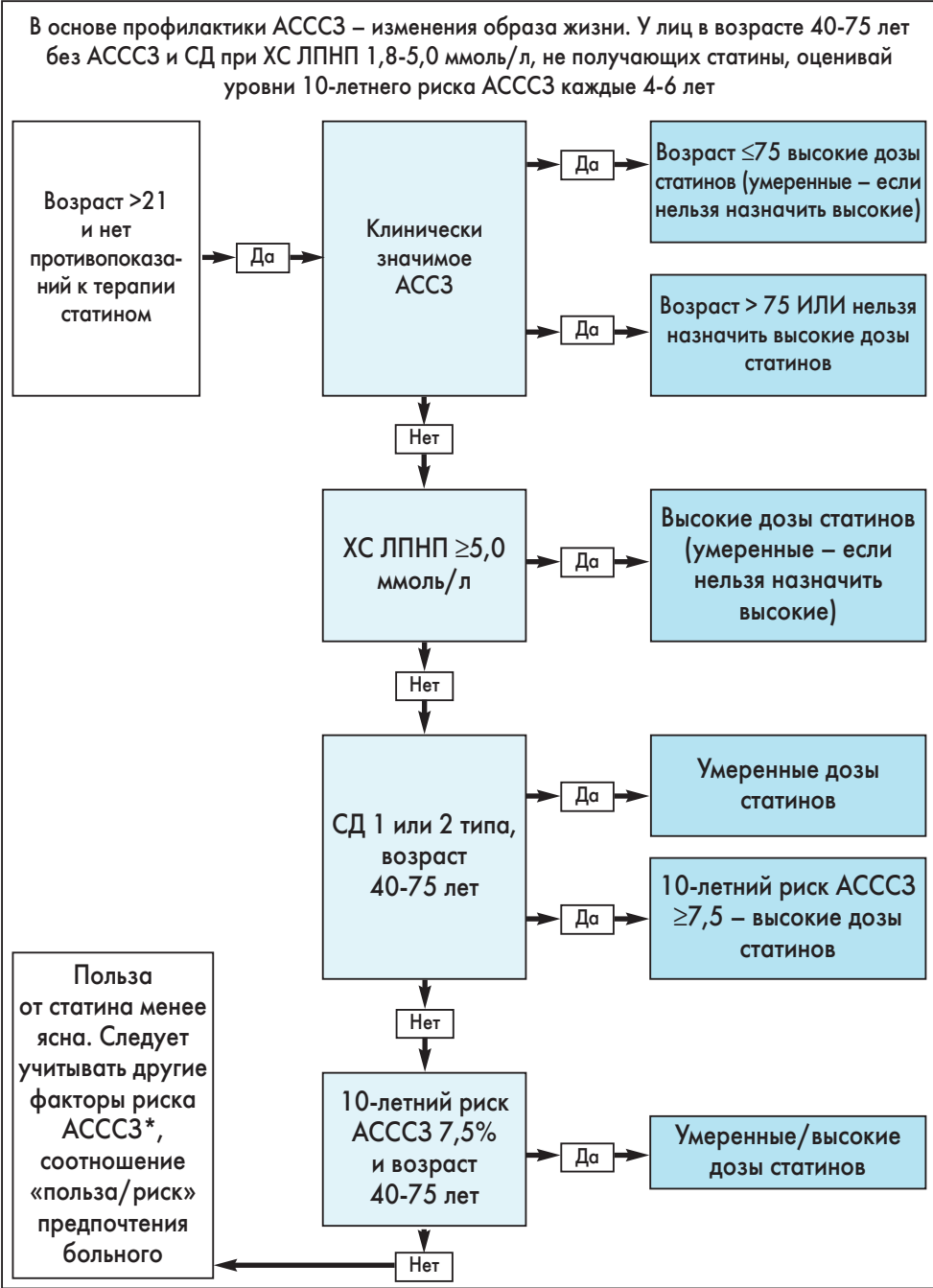


Рис. Схематическое представление основных подходов к выбору тактики применения статинов для профилактики АСССЗ

Примечание: высокие дозы статинов снижают уровень ХС ЛПНП примерно на $\geq 50\%$; умеренные – примерно на 30-50% (табл. 5).

*Первичное (не связанное с другими факторами) повышение уровня ХС ЛПНП $\geq 4,2$ ммоль/л или другие свидетельства наличия семейных гиперлипидемий; данные семейного анамнеза о раннем начале АСССЗ – у мужчин в возрасте моложе 55 лет или у женщин в возрасте моложе 65 лет; уровень высокочувствительного С-реактивного белка ≥ 2 мг/л; индекс накопления кальция в коронарных артериях ≥ 300 единиц Agatston; лодыжечно-плечевой индекс $< 0,9$ и др.

Лечение дислипидемий у больных хроническими заболеваниями почек (KDIGO, 2013)

Комментарий: Для практикующего врача важными аспектами серии опубликованных в 2012-2013 гг. рекомендаций KDIGO являются новые подходы к классификации ХБП и к подсчету скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием online-калькулятора (табл. 8). Непривычной выглядит стратегия, при которой липидный статус предлагается оценивать у большинства больных лишь в начале лечения без его динамического контроля в последующем (принцип «выстрели и забудь»). Это явно упрощает применение статинов у лиц с ХБП (признаем, что и до этой рекомендации динамический контроль ХС ЛПНП на фоне статинотерапии у большинства наших больных выполнялся редко). Безусловно, крайне важными являются следующие пункты рекомендаций (табл. 8, 9):

- регламентация доз статинов в зависимости от состояния функции почек;
- напоминание врачу о важности поиска вторичных причин гиперлипидемий;
- официальное признание того, что статины у лиц с ХБП обеспечивают не только снижение ССР, но и уменьшение темпа прогрессии почечного поражения;
- установление четких и понятных показаний к применению статинов у разных категорий больных с ХБП.

В таблице 10 для удобства читателя представлены коэффициенты пересчета значений некоторых лабораторных показателей из системы измерения, принятой в США, в систему СИ.

В заключение настоящей статьи можем отметить, что представленные в ней два свежих документа, касающиеся терапии статинами, четко указывают на возрастание роли этого класса лекарственных препаратов в лечении самых разных категорий наших пациентов. Многие вопросы этих рекомендаций имеют большую практическую ценность для отечественного клинициста.

Мнения экспертов

Руководитель отдела атеросклероза и хронической ИБС ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Михаил Илларионович Лутай:



— Прошло более десяти лет после выхода третьего доклада группы экспертов США по лечению дислипидемий у взрослых (АТР III) и только в ноябре 2013 г. вышли новые рекомендации АСС/АНА,

разработанные совместно с Национальным институтом сердца, легких и крови (NHLBI), посвященные этой проблеме. Рекомендации содержат некоторые важные изменения по сравнению с предыдущими. Так, на сегодняшний день в них отсутствуют целевые уровни ХС ЛПНП для проведения первичной и вторичной профилактики СС-осложнений, хотя возможность ориентироваться на цели терапии не отрицается. Согласно докладу экспертов это связано с отсутствием убедительных РКИ, которые бы свидетельствовали о пользе лечения до определенных целевых уровней.

Целевые уровни терапии широко используются при различных клинических патологиях, например, для борьбы с артериальной гипертензией или СД 2 типа. Они являются важнейшим инструментом в повседневной клинической практике, помогая врачу и пациенту достичь оптимизации в лечении. Кроме того, подход к снижению риска в целом должен быть индивидуален у каждого пациента, и это может быть более конкретным, если цели терапии определены. Практикующему врачу, привыкшему к определенным критериям, значительно легче запомнить 2-3 целевых уровня, нежели характеристики рекомендуемых АСС/АНА четырех групп пациентов, в которых в первую очередь предлагается проводить лечение статинами.

Упрощенный подход ограничения современных знаний в профилактике СС-патологии с учетом только критериев РКИ ограничивает более широкое использование существующих, в том числе и экспериментальных, данных в области профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и может привести к ограничению потенциала профилактического воздействия.

Нобелевские лауреаты — создатели рецепторной теории атеросклероза Brown и Goldstein (1986) показали, что ХС ЛПНП наиболее активно связывается со специфическими рецепторами при его концентрации в плазме крови от 25 до 50 мг/дл, что немногим ниже современного целевого уровня ХС ЛПНП (менее 70 мг/дл). Этот диапазон ХС ЛПНП свойственен новорожденным и травоядным животным, у которых невозможно экспериментально вызвать атеросклероз. В этой зоне пониженного ХС ЛПНП предусматривалось обратное развитие атеросклероза. Недавние исследования (ASTEROID, SATURN, YELLOW), в которых применялась наиболее агрессивная липидоснижающая терапия, подтвердили это положение. И если целевой уровень ХС ЛПНП согласно европейским рекомендациям (а это достаточно амбициозная цель) не всегда может быть достигнут, то этот уровень должен быть той теоретически обоснованной «мечтой», когда врач и пациент могут рассчитывать если не на регресс, то на торможение атеросклеротического процесса.

Несмотря на кажущиеся, на первый взгляд, различия между европейскими и новыми американскими рекомендациями, в обоих руководствах больше одинаковых подходов и положений, нежели противоречий.

Как в тех, так и в других подчеркивается важность воздействия на ХС ЛПНП как ключевой принцип снижения ССР при проведении первичной и вторичной профилактики. В обоих документах подчеркивается важность стратификации ССР.

В новых рекомендациях экспертов США определены четыре группы пациентов, в которых следует ожидать наибольший эффект от лечения статинами:

- больные с клиническими проявлениями атеросклеротических ССЗ (ASCVD);
- лица с первично повышенным уровнем ХС ЛПНП выше 4,9 ммоль/л (190 мг/дл);
- пациенты с СД в возрасте 40-75 лет с уровнем ХС ЛПНП 1,8-4,9 ммоль/л (70-189 мг/дл) без клинических проявлений атеросклеротических заболеваний;

- больные без клинических проявлений атеросклероза или СД с уровнем ХС ЛПНП 1,8-4,9 ммоль/л (70-189 мг/дл) и риском развития клинических проявлений заболевания в течение 10 лет $\geq 7,5\%$ (риск ASCVD).

Из четырех групп только первая имеет отношение к вторичной профилактике СС-осложнений, три остальные — к первичной. Уместно отметить, что, несмотря

на доказанную в РКИ высокую эффективность и безопасность статинотерапии во 2-й и 4-й группах, до настоящего времени в литературе продолжает обсуждаться вопрос о целесообразности назначения статинов лицам, особенно молодого и среднего возраста, без клинических проявлений атеросклероза и СД. Этот

Продолжение на стр. 10.

Таблица 5. Вторичные причины гиперлипидемии, наиболее часто встречающиеся в клинической практике (адаптировано из АСС/АНА, 2013)		
Вторичные причины гиперлипидемии	Повышение уровней ХС ЛПНП	Повышение уровней ТГ
Диетические	Употребление насыщенных жиров, трансжиров, повышение массы тела, анорексия	Повышение массы тела, диеты с низким содержанием жиров, высокоуглеводные диеты, избыточное употребление алкоголя
Прием лекарственных препаратов	Диуретики, циклоспорин, глюкокортикоиды, амиодаронг	Пероральные эстрогены, глюкокортикоиды, ингибиторы протеаз, анаболические стероиды, β -адреноблокаторы (кроме карведилола), спиронолактон, тиазиды
Патологические состояния	Билиарная обструкция, нефротический синдром	Нефротический синдром, сниженная функция почек, липодистрофия
Состояния с измененным метаболизмом	Гипотиреоз, ожирение, беременность*	СД (плохо контролируемый), гипотиреоз, ожирение, беременность*
*При беременности наблюдается постепенное повышение уровней ХС ЛПНП и ТГ		

Таблица 6. Вопросы безопасности терапии статинами (адаптировано из АСС/АНА, 2013). Часть 1	
Умеренные дозы статинов должны использоваться у лиц с факторами, предрасполагающими к развитию побочных эффектов статинов, которым показана терапия высокими дозами данных препаратов (I; B). К таким факторам относятся:	
• наличие множественных или тяжелых сопутствующих заболеваний, включая нарушение функции почек или печени • данные анамнеза об имевшихся ранее непереносимости статинов или заболеваниях мышц • необъяснимое повышение уровня АЛТ >3 верхней границы нормы • возраст старше 75 лет Дополнительные критерии, которые могут препятствовать применению высоких доз статинов, могут включать также:	
• данные анамнеза о перенесенном геморрагическом инсульте • принадлежность к монголоидной расе	
• Рутинная оценка уровней креатинкиназы у лиц, получающих терапию статинами, не рекомендуется (III; A) • Оценка уровней креатинкиназы до начала лечения статинами может требоваться у лиц, у которых с учетом данных личного или семейного анамнеза о непереносимости статинов или заболеваниях мышц, клинических особенностей, приема сопутствующих препаратов предполагается повышенный риск развития мышечных побочных эффектов (IIa; C) • В ходе терапии статинами оценивать уровни креатинкиназы целесообразно у лиц с мышечными симптомами, включая боль, судороги, уплотнения, локальную или генерализованную мышечную слабость (IIa; C)	
• До начала терапии статинами рекомендуется рутинная оценка уровней аминотрансфераз (АЛТ) (I; B) • В ходе лечения статинами оценивать функцию печени целесообразно в случаях появления симптомов, которые могут свидетельствовать о развитии гепатотоксичности (например, необычная общая слабость, потеря аппетита, боли в животе, темное окрашивание мочи, пожелтение кожи или склер (IIa; C)	
О снижении дозы статинов можно думать , если в 2 последовательных анализах уровни ХС ЛПНП составляют <40 мг/дл ($<1,0$ ммоль/л) (IIb; C)	
Начинать применение симвастатина в дозе 80 мг/сут или увеличивать его дозу до 80 мг/сут может быть опасно (III; A)	
Лиц, получающих терапию статинами, следует обследовать (в соответствии с имеющимися рекомендациями) для выявления возможного развития СД . Тем пациентам, у которых на фоне терапии статинами наблюдается развитие СД, следует рекомендовать соблюдать здоровую диету, быть физически активными, стремиться поддерживать рекомендуемую массу тела, отказаться от табакокурения, а также продолжать применение статинов для снижения риска развития АСССЗ (I; B)	

Новые рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/ANA) 2013 г. по контролю уровня холестерина: возможности применения в украинских реалиях

Продолжение. Начало на стр. 7.

вопрос усложняется и тем, что предложенная недавно в США новая методика оценки ССР с использованием калькулятора on-line (2013), по мнению ведущих специалистов, дает явную переоценку риска, что ведет за собой необходимость назначения статинов более чем миллиону американцев, не страдающих ССЗ.

Напомним, что в Европейских рекомендациях по терапии дислипидемий стратифицированы также четыре группы ССР — очень высокого, высокого, умеренного и низкого, а снижение уровня ХС ЛПНП регламентируется целевыми уровнями для групп очень высокого (<1,8 ммоль/л (<70 мг/дл)), высокого (<2,5 ммоль/л (<100 мг/дл)) и умеренного (<3,0 ммоль/л (<115 мг/дл)) риска. То есть профилактика рекомендуется в соответствии с общей оценкой этого риска. В руководстве ACC/ANA лечение статинами рекомендуется для первичной профилактики у пациентов с риском атеросклеротических ССЗ $\geq 7,5\%$, независимо

от уровня ХС ЛПНП, что соответствует 2,5% риску для СС-смертности в течение 10 лет согласно шкале SCORE.

Таким образом, стратегия ACC/ANA предусматривает включение очень большого числа субъектов из популяции, которым будет назначена терапия статинами, и они должны иметь возможность их пожизненно принимать с возраста 40 лет и далее. Потенциальные побочные эффекты статинотерапии должны приниматься во внимание, если такая большая часть населения охвачена лечением, а также с учетом того, что в РКИ безопасность статинов исследовалась на сравнительно «чистой» когорте пациентов с исключением сопутствующих болезней и коморбидных состояний.

Следует также учитывать, что модели определения ССР, рассчитанные в различных странах, имеющих различный расовый и национальный состав населения, различные экономические и географические условия, не могут быть

универсальными. Несмотря на то что Украина не участвовала в исследованиях, данные которых были использованы для создания таблиц SCORE, наша популяция, по-видимому, ближе к Европейской шкале оценки риска.

В руководстве ACC/ANA предусматривается только два варианта лечения пациентов из перечисленных групп: статинотерапия высокой интенсивности или умеренной, при этом окончательный выбор стратегии в 3-й и особенно в 4-й группах четко не регламентирован и остается в клинической компетенции врача. При этом к терапии высокой интенсивности (снижение ХС ЛПНП >50%) относят лечение розувастатином (20-40 мг/сут) и аторвастатином (40-80 мг/сут) в средних и максимальных дозах, умеренной (снижение ХС ЛПНП приблизительно на 30-50%) — терапию практически всеми статинами в широком диапазоне доз. В аспекте контроля за терапией статинами в американских рекомендациях указано, что ожидаемое снижение уровня ХС ЛПНП на 50% от исходного при интенсивной терапии следует использовать в качестве контроля приверженности к лечению и оно может быть основанием для увеличения дозы статина или назначения дополнительной терапии.

В руководстве Европейского общества атеросклероза/Европейского общества кардиологов (EAS/ESC) снижение

исходного уровня ХС ЛПНП на 50% предлагается в качестве дополнительной цели в тех случаях, когда у пациентов с очень высоким риском целевой уровень ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) не может быть достигнут. Как правило, это бывает при наличии семейных гиперхолестеринемий, когда исходный уровень ХС ЛПНП превышает 5 ммоль/л. В такой ситуации использование максимальных доз самых современных статинов (розувастатин, аторвастатин) не приводит к достижению целевого уровня.

Следует подчеркнуть, что для вторичной профилактики СС-осложнений ACC/ANA рекомендуется терапия только высокой интенсивности. Этот пункт рекомендаций был бы наиболее сложным для внедрения в практику в Украине, так как наши врачи не используют высокие дозы статинов. Уместно заметить, что в ранних, уже ставших классическими исследованиях 4S и HPS, показана высокая эффективность симвастатина (20-40 мг/сут) у пациентов, согласно современному определению, с очень высоким ССР (ИБС, СД). В исследовании применялась терапия не высокой, а средней интенсивности. При этом в группе воздействия через 5,4 года отмечалось снижение ХС ЛПНП всего на 35%, а относительный риск смертности в группе больных ИБС (79% из них перенесли инфаркт миокарда) снизился на 30% (!).

Таблица 7. Вопросы безопасности терапии статинами (ACC/ANA, 2013). Часть 2

При использовании любой дозы статинов рекомендуется соблюдать особую осторожность у лиц в возрасте старше 75 лет; у пациентов, принимающих сопутствующие препараты, которые могут влиять на метаболизм статинов; у лиц, принимающих многочисленные сопутствующие препараты; у пациентов, перенесших трансплантацию органов; у лиц, получающих лечение по поводу инфицирования вирусом иммунодефицита человека. До начала терапии статинами у таких больных следует дополнительно оценить информацию, имеющуюся в инструкциях к соответствующим препаратам (IIa; C)
Рекомендуется следующий алгоритм выявления и лечения мышечных симптомов, включающих боль, судороги, уплотнения, локальную или генерализованную мышечную слабость (IIa; B): - Для того чтобы избежать необоснованной отмены статинов, еще до их назначения следует уточнить у больного, имеются ли или имелись ли у него ранее какие-либо мышечные симптомы - Если в ходе лечения статинами развились необъяснимые тяжелые мышечные симптомы или слабость, следует полностью прервать терапию данными препаратами, оценить уровни креатинкиназы, креатинина, а также провести исследование миоглобинурии - При развитии небольших или умеренных мышечных симптомов на фоне лечения статинами необходимо: - прервать статинотерапию до выяснения причины этих проявлений; - обследовать больного для выявления состояний, которые могут повышать риск развития мышечных симптомов (например, гипотиреоза, снижения функции почек и печени, ревматической полимиалгии, стероидной миопатии, дефицита витамина D, а также первичных заболеваний мышц); - при устранении мышечных симптомов и отсутствии противопоказаний следует возобновить применение того же статина, что использовался ранее, в прежней или уменьшенной дозе — для установления причинной связи между приемом статина и мышечными симптомами; - если причинная связь такого рода установлена, применение этого статина следует отменить; после устранения мышечных симптомов необходимо использовать низкую дозу другого статина; - если больной может переносить низкую дозу статина, можно постепенно повышать ее при хорошей переносимости; - если спустя 2 мес после отмены статина мышечные симптомы или повышенные уровни креатинкиназы персистируют, следует предпринять обследование для выяснения других причин мышечных симптомов (перечисленных выше); - если установлено, что персистирующие мышечные симптомы не связаны с проведением терапии статинами, следует возобновить его применение в прежней дозе
При развитии на фоне терапии статином ухудшения памяти или состояния сознания необходимо обследовать больного в первую очередь в отношении нестатиновых причин этих проявлений (например, приема иных препаратов, системных или нейропсихических нарушений), принимая во внимание и возможность связи этих симптомов с применением статинов (IIb; C)

Таблица 8. Лечение дислипидемий при ХБП (адаптировано из KDIGO, 2013)

Для оценки состояния функции почек в настоящее время экспертами KDIGO рекомендуется подсчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле EPI-creatinine (калькулятор доступен online: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm)		
Ниже представлена классификация ХБП в зависимости от уровня СКФ:		
Категория	СКФ (мл/мин/1,73м²)	Обозначение состояния функции почек
G1*	>90	Нормальная или повышенная
G2*	60-89	Незначительно снижена
G3a	45-59	Снижение от незначительного до умеренного
G3b	30-34	Снижение от умеренного до выраженного
G4	15-29	Выраженное (тяжелое) снижение
G5	<15	Терминальная почечная недостаточность (если диализ – добавить букву D)
Оценка липидного статуса: Всем взрослым с недавно диагностированной ХБП (включая лиц, получающих диализное лечение, а также перенесших трансплантацию почки) рекомендуется определение липидного профиля (включая общий холестерин (ОХС), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ) – 1/С. Динамическое исследование этих показателей у таких пациентов не требуется. (Пояснение: в большинстве случаев эксперты KDIGO считают более приемлемым не достижение целевых уровней липидных показателей, но стратегию «fire and forget» – «выстрели и забудь», т.е. – «назначь и не контролируй», поскольку результат лабораторной оценки существенно не повлияет на выбор лечебной тактики – см. ниже)		
Общие принципы выбора лечебной тактики: 1. Выяви возможные вторичные причины дислипидемии (нефротический синдром, гипотиреоз, СД, чрезмерное употребление алкоголя, хронические заболевания печени, употребление препаратов: антиконвульсантов, антиретровирусных, диуретиков, β-адреноблокаторов, оральных контрацептивов, глюкокортикоидов, циклоспорина, сиролимуса, андрогенов). 2. Установи, нужно ли назначать статин (на основании оценки уровня ССР), выбери препарат и дозу (см. ниже)		
Рекомендованные дозы (мг/сут) статинов у взрослых с ХБП:		
Статин	Категории G1-G2	Категории G3a-G5, включая лиц на диализе и перенесших трансплантацию почки
Аторвастатин	ОП +	20
Розувастатин	ОП +	10
Симвастатин / Эзетимиб	ОП +	20/10
Симвастатин	ОП +	40
Питавастатин	ОП +	2
* Категории G1 и G2 без маркеров поражения почек (протеинурия, эритроцитурия, цилиндрурия) не являются критериями установления наличия ХБП; + ОП – дозы соответствуют тем, что приняты для общей популяции.		

В исследовании HPS (20 536 участников) под влиянием симвастатина у пациентов с очень высоким ССР и относительно невысоким исходным уровнем ХС наблюдалось снижение уровня ХС ЛПНП на 35-39% (в группах с СД и без СД соответственно). Это привело к уменьшению относительного риска смерти на 12%, нефатального инфаркта миокарда на 38% и первого инсульта на 25%.

При сравнении двух подходов к лечению следует учитывать, что руководящие принципы EAS/ESC имеют более широкий подход к лечению дислипидемии в целом (использование терапии 2-й линии — фибраты, эзитимиб и др.), в то время как рекомендации ACC/АНА в профилактике СС-событий сосредоточены только на применении статинов. Таким образом, в руководящих принципах EAS/ESC больше внимания уделяется специальным группам, лицам с семейной гиперхолестеринемией, комбинированной дислипидемией, СД, а также пациентам, перенесшим инсульт, более подробно рассматриваются различные варианты их медикаментозного лечения.

Рекомендации EAS/ESC широко используются в странах Европы и хорошо себя зарекомендовали за последние годы, поэтому для нашей страны, очевидно, они более приемлемы.

Таким образом, принципы лечения, изложенные в двух рекомендациях, несколько отличаются в своем подходе к снижению уровня ХС ЛПНП. При этом они сохраняют общий акцент на важности снижения ХС ЛПНП как главной цели в профилактике СС-осложнений. Они также очень похожи характеристикой основных групп пациентов, которые должны быть мишенями для лекарственной терапии.

Основное совпадение принципов лечения как в американских, так и в европейских рекомендациях особенно

прослеживается при сравнении терапии дислипидемий у пациентов высокого и очень высокого риска, что в обоих руководствах предусматривает назначение статинов последних поколений (розувастатин, аторвастатин) в средних и высоких дозах.

Доктор медицинских наук, профессор Владимир Иванович Волков (отделение атеросклероза и ишемической болезни сердца Института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины):



— В настоящее время наиболее широко распространенным, рекомендуемым ESC 2011 г., подходом к назначению статинов является лечение до достижения целевого уровня ХС ЛПНП, который

определяется исходным кардиоваскулярным риском (очень высокий риск — <1,8 ммоль/л; высокий риск <2,5 ммоль/л; умеренный риск <3,0 ммоль/л).

Целевые уровни ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л и принцип «чем ниже, тем лучше» сформированы на основе результатов исследований MIRACLE (2002), PROVE-IT (2004) и TNT (2005) с использованием 80 мг аторвастатина по сравнению с плацебо (MIRACLE), 40 мг правастатина (PROVE-IT) или 10 мг аторвастатина (TNT). Следует подчеркнуть, что за последние годы стали появляться критические замечания относительно необходимости снижения ХС ЛПНП до 1,8 ммоль/л. По обновленным Канадским рекомендациям вместо принятого ранее уровня 1,8 ммоль/л введен уровень 2,0 ммоль/л для всех трех групп риска (низкий, промежуточный, высокий).

Следует напомнить, что эти жесткие целевые уровни ХС ЛПНП принимались, как правило, впервые в США

(NCEP) 2001 г. — ХС ЛПНП <2,6 ммоль/л; 2004 г. <1,8 ммоль/л), а вслед за ними — европейские.

Статус американских рекомендаций был ориентиром для многих стран мира и являлся самым «продвинутым» по целевому уровню ХС ЛПНП (А.В. Сусеков, 2013).

Предпоследние рекомендации США (2004 г.) являлись самыми жесткими с точки зрения целевых уровней ХС ЛПНП. И именно появление новых рекомендаций США ожидалось и было встречено с большим интересом. Что же нового, имеющего отношение к нашей практической деятельности, можно отметить в этих рекомендациях?

Самой важной и неожиданной новостью стал отказ американских экспертов от целевых уровней ХС ЛПНП при применении статинов. Эксперты не считают целесообразным титрование дозы статинов до целевых уровней по следующим причинам:

- экспертный совет не находит веских доказательств по данным РКИ в пользу снижения ХС ЛПНП до определенного уровня, в том числе и до уровня 1,8 ммоль/л и ниже;
- неизвестна величина дополнительного снижения риска клинических событий, которое будет возможным при достижении такого целевого уровня.

Также четко виден уход (практически по тем же соображениям) от концепции «чем ниже — тем лучше».

С практической точки зрения очень важным следует считать выделение четырех групп пациентов, у которых необходимо применение статинов (табл. 1).

В первой группе (лица с клиническими проявлениями атеросклероза) подходы к лечению принципиально не отличаются от рекомендаций (EAS/ESC). Лицам этой группы показана высокодозовая терапия аторвастатином (40-80 мг) или розувастатином (20-40 мг). В качестве маркера приверженности и эффективности вместо целевого уровня рекомендуется использовать ожидаемое снижение ХС ЛПНП на 50%.

Что касается пациентов 2-й и 4-й групп (лица без клинических проявлений атеросклероза и уровнем ХС ЛПНП ≥5,0 ммоль/л и больные без АСССЗ и без СД с уровнями ХС ЛПНП 1,8-5,0 ммоль/л и ожидаемым 10-летним риском АСССЗ ≥7,5%), их лечение статинами с целью первичной профилактики рассчитано на включение очень большого числа людей, которым статины предполагается назначать пожизненно в возрасте с 40 лет и старше. Таких пациентов в США 56% от общего населения. При реализации такого подхода к 2030 г. в США ежегодно будет тратиться один триллион долларов, сумма неподъемная ни для одной системы здравоохранения мира (А.В. Сусеков, 2014).

Эта информация уже является ответом на вопрос о том, можно ли широко использовать положения, касающиеся 2-й и 4-й групп лиц в нашей клинической практике, тем более что в литературе обсуждается целесообразность назначения статинов пациентам низкого риска, если эти риски можно корректировать немедикаментозными методами (физическая активность, диета и т.д.)

Важным отличием рекомендаций ACC/АНА является уточнение понятий высоких, умеренных и низких доз статинов и их место в первичной и вторичной профилактике (табл. 2). Использование высоких доз статинов

(аторвастатина в дозе 40-80 мг, розувастатина — 20-40 мг) нацелено на снижение ХС ЛПНП на 50% и более. На значение умеренных доз статинов (аторвастатина 10-20 мг, розувастатина 5-10 мг, симвастатина 20-40 мг) приводит к снижению ХС ЛПНП на 30-50%. Статины в указанных дозах наиболее часто назначаются нашими врачами. Подтверждение эффективности умеренных доз статинов и определение их места в клинической практике может положительно повлиять на более широкое внедрение этих доз статинов в условиях реальной жизни в нашей стране. Именно в этом диапазоне снижения ХС ЛПНП при использовании умеренных доз статинов получены выдающиеся клинические результаты у пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска в исследованиях 4S и HPS.

Однако следует признать очень важным и удачным рекомендуемый дифференцированный подход к назначению интенсивной и умеренной статинотерапии (рис.). В нем учитывается клиническая ситуация, противопоказания, дозы и возраст. У лиц пожилого возраста (>75 лет) предпочтение следует отдавать умеренным дозам. Интенсивную терапию у этой категории пациентов можно продолжить, если она хорошо переносилась раньше.

При интенсивной терапии статинами в качестве контроля совет экспертов ACC/АНА вместо уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л (рекомендованного EAS/ESC 2011 г. и ACC/АНА 2004 г.) предлагают использовать ожидаемое снижение уровня ХС ЛПНП на 50% и более.

В рекомендациях EAS/ESC снижение ХС ЛПНП на 50% от исходного уровня также используется в качестве целевого уровня у пациентов очень высокого риска в том случае, если невозможно достигнуть уровня 1,8 ммоль/л.

Как нашим врачам расценивать расхождения в американских и европейских рекомендациях по лечению дислипидемий (практически расхождения касаются только лечения, но не диагностики)? Эти расхождения в целом не принципиальны: и в европейских, и в американских рекомендациях подчеркивается, что снижение ХС ЛПНП является главным патогенетическим механизмом как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ и что главная роль в реализации этого механизма принадлежит статинам.

В целом рекомендации ACC/АНА 2013 г. более демократичны по сравнению с Европейскими рекомендациями 2011 г. и дают больше возможности действий «по усмотрению врача».

Что касается того, могут ли врачи использовать рекомендации экспертов США в своей практике, следует помнить, что рекомендации — не закон, который нельзя нарушать. Это правила, которые помогают практическим врачам принимать правильное решение в тех или иных клинических ситуациях. Следовательно, некоторые правила (положения) новых рекомендаций экспертов США, направленные на упрощение подхода к лечению дислипидемии (расширение диапазона высоких доз, уточнение места и эффективности умеренных доз статинов, отказ от целевых уровней), могут способствовать более широкому внедрению статинотерапии в нашей стране.



Таблица 9. Основные подходы к применению статинов у больных с ХБП (адаптировано из KDIGO, 2013)	
• Взрослым в возрасте ≥50 лет с СКФ <60 мл/мин/1,73 м², не получающим лечение хроническим гемодиализом и не перенесшим трансплантацию почки (категории по СКФ G3a-G5), рекомендуется лечение статинами или комбинацией статина с эзетимибом — 1А	
• Пациентам в возрасте ≥50 лет с ХБП и СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² (категории по СКФ G1-G2) рекомендуется лечение статином — 1В	
• Больным в возрасте 18-49 лет с ХБП, не получающим лечение хроническим гемодиализом и не перенесшим трансплантацию почки, лечение статином показано, если у них есть одно из следующего (2А): ➢ установленный диагноз ишемической болезни сердца (перенесенные инфаркты миокарда и/или процедуры коронарной реваскуляризации); ➢ СД; ➢ перенесенный ишемический инсульт; ➢ риск смертельного и несмертельного инфаркта миокарда в течение 10 лет >10%	
• Взрослым, получающим диализное лечение, терапию статином или комбинацией статина с эзетимибом начинать не следует — 2А	
• Лицам, уже получающим статин или комбинацию статина с эзетимибом на момент начала диализного лечения, применение этих препаратов следует продолжать — 2С	
• Больным, перенесшим трансплантацию почки, лечение статином следует назначить — 2В	

Таблица 10. Перерасчет некоторых лабораторных показателей с единиц, принятых в США, на единицы СИ			
Показатели	Единицы США	Коэффициент пересчета	Единицы СИ
ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП	мг/дл	0,0259	ммоль/л
Креатинин (сыворотка, плазма)	мг/дл	88,4	мкмоль/л
ТГ (сыворотка)	мг/дл	0,0113	ммоль/л

«60+ Кардіо»: шанс на здорове довголіття для всіх і кожного



У вересні 2012 р. за підтримки Всеукраїнської громадської організації «Асоціація превентивної та антіейджинг медицини» та компанії «Сандоз» стартувала Всеукраїнська соціальна ініціатива «60+ Кардіо».

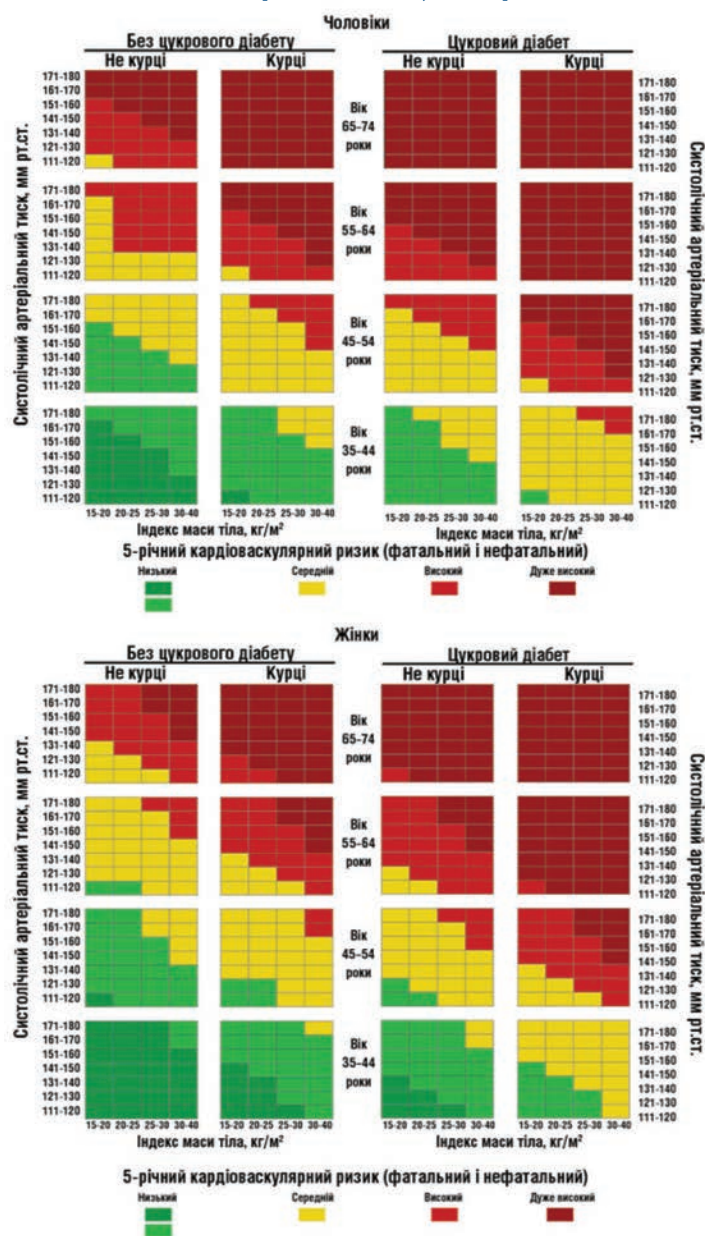
На сьогодні проблема високої серцево-судинної захворюваності, на вирішення якої спрямована програма, є першочерговою як для світового співтовариства в цілому, так і для України зокрема: наша країна посідає сумне перше місце в Європі за рівнем кардіоваскулярної захворюваності та смертності.

Згідно з даними статистики, в Україні кожні 5 хвилин трапляється інсульт, кожні 10 хвилин – інфаркт міокарда; за відомостями Всесвітньої організації охорони здоров'я, тільки в 2011-2012 рр. серцево-судинні захворювання стали причиною смерті 400 тис. українців.

Один із проектів, який реалізується в рамках масштабної програми «60+ Кардіо», – відкриття спеціалізованих інформаційних кабінетів під назвою «Кабінет людини літнього віку» в аптеках і лікувально-профілактичних установах – покликаний привернути увагу населення до проблеми кардіоваскулярних захворювань і передбачає оцінку рівня індивідуального серцево-судинного ризику пацієнтів, надання населенню рекомендацій щодо харчування й фізичної активності, інформації про сучасні можливості фармакотерапії. Незважаючи на те що основною фокусною групою є пацієнти віком понад 60 років (встановлено, що в цій популяції ризик кардіоваскулярних захворювань зростає в 3-5 разів), заохочується участь у ній і людей працездатного віку, що особливо актуально з урахуванням тенденції до «омолодження» серцево-судинної патології.

«Кабінет людини літнього віку» – це спеціально обладнана зона в приміщенні аптеки, оснащена вагами, приладом для вимірювання зросту та автоматичним тонометром, інформаційними матеріалами, орієнтованими на пацієнтів. Співробітники аптеки, які пройшли відповідні навчальні тренінги, оцінюють індивідуальний серцево-судинний ризик на підставі показників артеріального тиску, індексу маси тіла, статусу куріння, наявності/відсутності цукрового діабету. З цієї метою використовується модифікована шкала SCORE, запропонована Європейським товариством кардіологів у 2003 р.

Оцінка смерті від серцево-судинних захворювань на найближчі 5 років життя (модифікована шкала SCORE)



Щоб оцінити сумарний ризик смерті від серцево-судинних захворювань протягом 5 років, слід вибрати таблицю, що відповідає статі, віку, наявності чи відсутності цукрового діабету і статусу куріння. А в ній – клітинку, яка відповідає даному систолічному артеріальному тиску та індексу маси тіла пацієнта. Шкала допомагає оцінити результат профілактичних заходів. Так пацієнт, який мав палити або скинув надмірну вагу, перейде з категорії більш високого до категорії менш високого ризику.

Щоб оцінити сумарний ризик смерті через серцево-судинні захворювання на найближчі 5 років, треба вибрати таблицю, яка відповідає статі, віку, статусу куріння та наявності/відсутності цукрового діабету, а потім визначити сектор на підставі показників систолічного артеріального тиску та індексу маси тіла пацієнта.

З урахуванням отриманих показників серцево-судинного ризику можна рекомендувати проведення профілактичних заходів, які є доцільними у цій клінічній ситуації.

Фактично здійснюється долікарський відбір груп ризику, які потребують консультацій профільних фахівців. Якщо у пацієнта виявляють предиктори кардіоваскулярних подій, йому рекомендують проконсультуватися у фахівця вузького профілю.

Обстеження одного відвідувача займає всього 5-7 хвилин. Хочеться відзначити, що послуги та інформаційні матеріали надаються безкоштовно.

Фахівцями одного з «Кабінетів людини літнього віку», що функціонують у м. Києві, з лютого по серпень 2013 р. було обстежено 295 відвідувачів, середній вік яких склав 71 рік. На жаль, тільки у 4% з них серцево-судинний ризик був класифікований як низький.

Ініціатива «60+ Кардіо» є важливою сходинкою до оптимізації ситуації у сфері серцево-судинних захворювань серед українців загалом. Проте ще більш значимою є її роль щодо покращення здоров'я окремих жителів нашої країни і їхнього доступу до якісної консультативної допомоги.

У день відкриття «Кабінету людини літнього віку» в Київській спеціалізованій аптеці № 1 ми поговорили з одним із перших його гостей, Миколою Олексійовичем. Виявилося, що з проблемою артеріальної гіпертензії він знайомий давно: останні 3 роки отримує антигіпертензивну терапію й регулярно відвідує лікаря з метою контролю її ефективності.

Як зізнався наш співрозмовник, серед безлічі складнощів, які пов'язані із захворюванням, для нього найбільш відчутною є висока вартість лікування: за державною програмою, яка передбачає компенсацію 90% вартості антигіпертензивної терапії, йому вдалося придбати необхідні препарати тільки один раз; в іншому щомісячні витрати на лікування складають приблизно 1/3 пенсії.

«Я проживаю в Ржищівському районі, періодично консультуюся в Київській обласній клінічній лікарні. Завдяки зручному місцерозташуванню аптеки буду регулярно відвідувати «Кабінет людини літнього віку» з метою контролю рівня артеріального тиску, отримання додаткових рекомендацій стосовно немедикаментозної корекції», – поділився планами Микола Олексійович.

Чоловік спростовує існуючі стереотипи і переконує, що при правильному підході навіть у поважному віці (у грудні Микола Олексійович відзначив 77-й день народження) можна залишатися лідером, а не аутсайдером: лівову частку часу він працює на свіжому повітрі, здійснює прогулянки; дотримується принципів здорового харчування, не палить і практично не п'є, багато читає, цікавиться історією краю, а головне – залишається бадьорим, ентузіастом і дивовижним оптимістом.

Приклад нашого співрозмовника є підтвердженням слів легендарного американського актора Джона Беррімора, який казав, що «людина не є старою доти, доки жаль про нездійснені мрії не приходять на зміну сподіванням»; це розвіює міф про те, що артеріальна гіпертензія і погане самопочуття – неминучі супутники старості.

На сьогодні в містах Києві, Харкові, Донецьку, Одесі, Макіївці, Краматорську, Дружківці, Полтаві, Новоград-Волинському успішно функціонують 10 «Кабінетів людини літнього віку».

Отримати консультацію спеціаліста всі бажаючі можуть за адресами:

м. Київ

вул. Багговутівська, 3/15-Б, Київська спеціалізована аптека № 1
вул. Білоруська, 17-А, кабінет № 10 при поліклініці Управління медичних послуг та реабілітації ДАХК «Артем»

м. Донецьк

пр. Ленінський, 47, ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака НАМН України»

м. Дружківка (Донецька область)

вул. Котляревського, 151, КЛПУ «Дружківська міська лікарня № 1»

м. Краматорськ (Донецька область)

вул. Соціалістична, 31, КМУ «Міська лікарня № 2»

м. Макіївка (Донецька область)

пр. Леніна, 94, Центральна поліклініка
м. Харків
вул. Пушкінська, 26, «Аптека Доброго Дня»

м. Одеса

вул. Преображенська, 66, «Аптека Доброго Дня»

м. Полтава

вул. Шевченка, 22/46, «Аптека 03»

м. Новоград-Волинський

вул. Шевченка, 29, підприємство «Центральна районна аптека № 217»

Підготувала **Ольга Радучич**



4-35-КРД-РЕЦ-0414

ЗА ПІДТРИМКИ

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР

За підтримки: НМАПО ім. П.Л. Шупика, Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України, МОЗ України

SANDOZ
a Novartis company

Здоров'я України[®]

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Щодо регулювання фармацевтичної сфери і подальшої ефективної взаємодії нового Уряду України та міжнародної фармацевтичної бізнес-спільноти

4

Унікальные возможности дабигатрана в профилактике и лечении тромбоэмболических осложнений

Ю.В. Фломин, И.Р. Гаврылив, Н.И. Самосюк и др.

32-33

Сердечно-сосудистые нарушения при заболеваниях паразитовидных желез

С.Т. Зубкова

40-41

Кардиобезопасность лекарственных препаратов, применяемых для лечения хронического обструктивного заболевания легких

Е.О. Крахмалова

56-57

Особенности применения лекарственных средств при беременности: прежде чем начать, обдумай

И.В. Давыдова

63

КАРДИОЛОГІЯ

Новые рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (АСС/АНА) 2013 г. по контролю уровня холестерина: возможности применения в украинских реалиях

А.Э. Багрий, М.И. Лутай, В.И. Волков

7-11

«60+ Кардио»: шанс на здорове довіголіття для всіх і кожного

12

Территория безопасности. Программа предупреждения венозных тромбоэмболических осложнений в Украине

А.Н. Пархоменко, Л.М. Чернуха

3, 14-15

Итоги 2013 года в мировой и отечественной кардиологии

О.С. Сычев

16

Итоги 2013 года в мировой и отечественной кардиологии

А.Н. Пархоменко, Е.П. Свищенко

18-19

Диагностика и лечение легочной гипертензии в Украине сегодня и завтра

В.Н. Коваленко

20

Легочная гипертензия – известная или новая проблема в кардиологии?

Л.Ф. Коноплева

21-23

Сравнительная антигипертензивная эффективность блокатора рецепторов ангиотензина азилсартана медоксомила и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента рамиприла

Г. Боннер, Дж.Л. Бакрис, Д. Сика и др.

26-28

Инфекционный миокардит – взгляд на проблему изнутри

Г.В. Дзяк, А.М. Василенко, В.А. Потабашний и др.

29-31

Лікування зупинки серця при гострому інфаркті міокарда

С.М. Стаднік, Н.В. Хутка

34-35

Показания к применению антагонистов альдостерона: описательный обзор профилей безопасности (эплеренон и спиронолактон)

М.И. Данджума, И. Мукерджи, Дж. Макаронидис и др.

36-37

Стратифікація ризику як найважливіший аспект ведення пацієнтів з ГКС

О.Й. Жарінов

38-39

Клінічні аспекти застосування розувастатину у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця

Т.О. Ілащук, І.І. Ілащук, І.В. Окіпняк

46-47

К вопросу о метаболическом ремоделировании миокарда

М.Н. Долженко

50-51

Можливості використання валсартану при артеріальній гіпертензії в амбулаторній практиці: реалії сьогодення в ракурсі українського популяційного дослідження 2010-2013 років

В.П. Іванов

52-55

Микрососудистая ишемия при ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы

В.Ю. Жаринова

59

Применение статинов в практике терапевта

М.В. Лебедева, О.В. Сусалева, Н.В. Мальцева и др.

61-62

РЕВМАТОЛОГІЯ

Иммуногенность анти-ФНО терапии при иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях: систематический обзор литературы с метаанализом

С. Гарсез, Дж. Деменгот, Э. Бенито-Гарсия

25

Ювенильный идиопатический артрит: вопросы классификации, диагностики и оценки эффективности лечения

43-44

Уменьшает ли вишня риск подагры и ее обострений?

И.Ю. Головач

45

Новая номенклатура болезньюмодифицирующих антиревматических препаратов

И.Ю. Головач

68

КАРДИОХІРУРГІЯ

Прикроватный тест для прогнозирования риска послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на сердце: шкала POAF

Дж. Марискалко, Ф. Бьянкари, М. Занобини и др.

48-49

Рассасывающиеся стенты: новая эра в интервенционной кардиологии

Б.М. Тодуров, А.В. Хохлов, А.А. Максаков и др.

69

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

КЛЕКСАН®
Еноксапарин

НМГ з найбільшим використанням у світі¹
Висока ефективність та безпека, що доведено клінічними дослідженнями²
Найширший спектр показів серед усіх НМГ³
Найкращий мультидозового флакона³

Показання: профілактика венозної тромбоемболії при хірургічних втручаннях, які супроводжуються підвищенням та високим тромботичним ризиком; профілактика тромбозу глибоких вен у пацієнтів, які перебувають на постійному режимі у зв'язку із гострим травматичним захворюваннями: серцево-насосною недостатністю (III або IV клас за класифікацією NYHA), гострою дилатальною недостатністю, гострим інфекційним або ревматичним захворюванням при наявності принаймні ще одного фактора ризику венозної тромбоемболії; профілактика тромбоемболізації в екстракорпоральному контурі кровообігу під час проведення гемодіалізу (процедура в середньому триває близько 4 годин або менше); лікування діагностованого тромбозу глибоких вен, що супроводжується тромбоемболією легеневої артерії або без неї та не має тяжких клінічних симптомів, за винятком тромбоемболії легеневої артерії; лікування тромботичними засобами або хірургічного втручання, лікування нестабільної стенокардії та гострого інфаркту міокарда без зубця Q у комбінації з антиагрегантною терапією; лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST у комбінації з тромболітичним засобом у хворих, до яких можливе подальше застосування коронарної ангіопластики, а також без неї. Поширені побічні реакції: геморагічні прояви, тромбозоподібні, безсимптомні та зворотні підвищення рівня тромбоцитів, алергічні реакції, остеопороз, гіперкаліємія. Повну інформацію про побічні ефекти та використання бачи можете знайти в інструкції для медичного застосування препарату Клексан®.

¹ MAT May 2009, Retail, IMS Worldwide, 2009.
² Anticoagulants: A Guide through Acronyms and Major Clinical Trials, Second edition, 2012, 245 p.
³ Інструкція для медичного застосування препарату Клексан®.
Р.Л. № UA/7181/01/01 Наказ МОЗ України від 21.09.2012 № 734.
Р.Л. № UA/7182/01/01 Наказ МОЗ України від 18.05.2010 № 417.
Р.Л. № UA/10143/01/01 Наказ МОЗ України від 21.09.2012 № 734.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна»
Україна, 01033, Київ, вул. Жилиняська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ГС «Українська асоціація міждисциплінарної медицини»
БФ «За безпечну медицину»
ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА

Національний конгрес

Київ

1-3 квітня 2014 року

Донецьк

22 квітня 2014 року

Дніпропетровськ

17 вересня 2014 року

Вінниця

жовтень 2014 року

Харків

жовтень 2014 року

Львів

листопад 2014 року

Одеса

листопад 2014 року

Ресстрація на інтернет-порталі www.chil.com.ua

Організатор: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»
Адреса: м. Київ, вул. Боженька, 86Б, 4 під'їзд, 1 поверх, тел./факс +38 (044) 200-17-73,
e-mail: office@newvivo.com.ua

Здоров'я України®

13

Территория безопасности

Программа предупреждения венозных тромбозмболических осложнений в Украине

Продолжение. Начало на стр. 3.

Стратификация риска развития ВТЭ и их профилактика сегодня являются стандартной тактикой ведения хирургических пациентов, что отражено во всех международных руководствах, в которых четко обозначены факторы риска, методы профилактики в зависимости от степени риска; сроки начала и длительность антикоагулянтной терапии в случае ее необходимости. Однако недооценка риска у этих больных, отсутствие или низкая эффективность профилактики являются сегодня актуальной проблемой во всем мире. Согласно данным А.Т. Cohen (1996) и D.A. Sandler (1989), более чем у 90% пациентов, которые умерли от фатальных ВТЭ, никогда не был установлен диагноз и не проводилось соответствующее лечение.

Профессор А.Н. Пархоменко:



— Что касается нехирургических больных, то высокий риск ВТЭ характерен для терапевтических пациентов с острыми заболеваниями: застойной сердечной недостаточностью, тяжелым респираторным заболеванием, тяжелым инфекционным заболеванием органов грудной клетки. Кроме того, высокий риск имеют пациенты, которые находятся на постельном режиме и имеют дополнительные факторы риска, такие как ВТЭ в анамнезе, сепсис, острое неврологическое заболевание, воспалительное заболевание и т. д. Отдельного внимания заслуживают пациенты с онкологической патологией — наличие активного рака является одним из наиболее сильных факторов риска развития ВТЭ, что однозначно требует проведения профилактики.

На долю острых терапевтических больных приходится 1/4 всех случаев развития ТЭЛА (D.A. Sandler et al., 1989), а риск развития фатальной ТЭЛА у них в 3 раза выше по сравнению с таковым в общей популяции. Клиническая симптоматика ТЭЛА во многом схожа с таковой при заболеваниях легких и сердечно-сосудистой системы, поэтому ее диагностика затруднена, особенно при отсутствии у врачей настороженности. Частым осложнением недиагностированной ТЭЛА является легочная гипертензия, которая в начальном периоде часто протекает бессимптомно, но сопряжена со значительными осложнениями и высоким риском смерти.

ТГВ — еще одно частое осложнение у нехирургических пациентов высокого риска. По данным УЗИ, ТГВ обнаруживают у 33% медикаментозно леченных больных в блоках реанимации и интенсивной терапии (D.R. Hirsh, 1995).

Между тем, ситуация в области тромботической профилактики у больных нехирургического профиля еще более серьезная по сравнению с хирургическими пациентами: по данным регистра ENDORSE, во всем мире профилактику ВТЭ не получают 52% нуждающихся в ней терапевтических пациентов.

Каковы причины недостаточной профилактики ВТЭ у госпитализированных пациентов?

Профессор Л.М. Чернуха:



— Наиболее частые причины: неправильная оценка риска и недостаточная диагностика состояний, которые являются факторами риска ВТЭ, и, как следствие, неправильный выбор метода профилактики или ее недостаточная длительность. Наглядным примером является недооценка риска у пациентов, которым проводится коррекция венозного оттока с применением мининвазивных эндоваскулярных методик (эндоваскулярной лазерной коагуляции, радиочастотной облитерации магистральных подкожных вен), например,

при варикозной болезни. Эти пациенты почти никогда не получают антикоагулянты, даже при наличии явных факторов риска — ожирения или ВТЭ в анамнезе. По данным литературы, только около 12% хирургов используют протокол тромботической профилактики при таких вмешательствах. Истинную частоту ВТЭ у этих больных трудно определить, поскольку они исчезают из поля зрения хирургов после операции. Однако настораживают результаты недавнего исследования с использованием дуплексного билатерального ангиосканирования, согласно которым венозные тромбозы возникают в 5% случаев уже через 2–4 нед после операций на венах.

Еще один пример — пациенты, прооперированные по поводу аневризмы аорты. Высокий риск ВТЭ у этих больных обусловлен наличием, как правило, нескольких факторов риска: старческий возраст, ограничение подвижности, ишемия конечностей, продолжительное хирургическое вмешательство, обширная интраоперационная травма, атеросклероз и сопутствующие заболевания. По данным исследования, проведенного у этих пациентов, в 81% случаев ВТЭ были диагностированы после выписки. Уровень смертности от ТЭЛА после выписки у больных, удачно прооперированных по поводу аневризмы аорты, составил 1,5–6,2%. Авторы исследования пришли к выводу, что 41% тромбозмболических событий после операций по поводу аневризмы аорты развиваются после выписки из стационара (B. Ramanan et al., 2013).

Между тем, стратификацию риска осуществить достаточно легко — для этого в распоряжении хирургов имеются шкалы Hirsh, C. Samama и M. Samama, а также шкала Caprini, которая представлена, в частности, в обновленной версии рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей (American College of Chest Physicians — ACCP, 2012) по профилактике ВТЭ (J. Chest, 2012). Шкала Caprini учитывает многие факторы, влияющие на степень риска развития ВТЭ: характер операции, состояние пациента, в том числе возраст, анамнестические данные, данные о воспалительных заболеваниях и многое другое. На сегодня эта шкала является оптимальной для оценки риска у хирургических больных, и мы планируем внести ее в новые национальные мультидисциплинарные рекомендации по профилактике венозных тромбозов.

Профессор А.Н. Пархоменко:

— В отношении нехирургических больных врачи проявляют еще меньшую настороженность, сосредотачиваясь только на лечении основного заболевания. Для оценки риска ВТЭ у госпитализированных терапевтических пациентов сегодня используется шкала Падуа (табл. 1). В соответствии этой шкалой высокий риск развития ВТЭ имеют больные, которым присвоено

Таблица 1. Факторы риска ВТЭ у госпитализированных терапевтических больных (шкала Падуа в модификации Кучера)	
Фактор риска	Балл
Активный рак (метастазы и/или химиотерапия или радиотерапия <6 мес назад)	3
Анамнез предыдущих ВТЭ (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с посещением туалета ≥3 дней) из-за ограничений, имеющихся у больного или по предписанию врача	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейден, мутация протромбина G 20210A, антифосфолипидный синдром)	3
Травма и/или операция в последний 1 мес	2
Возраст ≥70 лет	1
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Острый инфаркт или инсульт	1
Острое инфекционное или ревматическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ >30 кг/м²)	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1
Высокий риск ВТЭ ≥4	

4 и более балла. Исходя из того, что у больных, госпитализированных с острой терапевтической патологией, как правило, ограничена подвижность (3 балла по шкале Падуа) и часто имеется, как минимум, еще один фактор риска, то пациенты с 4 баллами и выше, т. е. с высоким риском развития ВТЭ, составляют большинство среди тех, кто находится на лечении в отделениях интенсивной терапии.

Другая причина отсутствия адекватной тромботической профилактики для больных нехирургического профиля — отсутствие четких рекомендаций для некоторых категорий пациентов, например госпитализированных с тяжелыми нарушениями мозгового кровообращения. Наконец, всегда следует учитывать такие причины, как врачебная инертность и опасения по поводу назначения антикоагулянтов на фоне другого серьезного лечения, например химиотерапии у онкологических больных. При ведении таких пациентов существуют официальные рекомендации, в которых есть четкие указания на то, при каких видах рака антикоагулянты можно назначать одновременно с химиотерапией.

Проблемы, связанные со стратификацией риска ВТЭ как у хирургических, так и у терапевтических пациентов, были продемонстрированы уже на первом этапе работы проекта «Территория безопасности» в Украине.

Как осуществлялся первый этап работы проекта «Территория безопасности» и какие основные задачи были поставлены перед врачами?

Профессор Л.М. Чернуха:

— В проекте, стартовавшем в феврале 2013 г., приняли участие 9 стационаров в 8 городах Украины — Киеве, Львове, Ужгороде, Ровно, Харькове, Запорожье, Донецке, Симферополе. Алгоритм действий врачей включал оценку риска развития ВТЭ у пациентов, поступавших в профильные отделения стационаров, и назначение профилактики, которая соответствует современным стандартам. На первом этапе работы программы необходимо было оценить ситуацию в области профилактики ВТЭ у хирургических и терапевтических пациентов высокого риска: настороженность врачей в отношении этих осложнений; частоту использования в повседневной клинической практике современных методов оценки риска ВТЭ; умение врачей правильно оценивать этот риск у пациентов разного профиля; используемые методы профилактики, ее длительность и т. д.

Профессор А.Н. Пархоменко:

— Задачи первого этапа проведения проекта выполнены — основные проблемы в этой области обозначены, хотя результаты неутешительны и свидетельствуют о том, что основная и самая сложная работа еще впереди. Глобальными же задачами проекта являются улучшение качества оказания медицинской помощи в стационарах путем использования современных стандартов профилактики ВТЭ; снижение частоты возникновения этих осложнений и, как следствие, уменьшение риска смерти и повышение качества жизни у пациентов во время лечения; снижение общих затрат на лечение.

Какие результаты получены в рамках проведения проекта в 2013 г.?

Профессор Л.М. Чернуха:

— По оценкам врачей, высокий риск развития ВТЭ имели 38% хирургических пациентов, умеренный — 40%, низкий — 20%. Таким образом, в хирургической практике достаточно часто встречаются пациенты высокого риска. Среди них значительную часть составляют больные, перенесшие операции на сосудах.

Среди пациентов хирургического профиля (доля лиц в возрасте старше 65 лет составила 41% от общего количества участников) в проведении тромботической профилактики нуждались 78% больных, соответствующая терапия была проведена в 71% случаев. Эти цифры свидетельствуют о наличии настороженности хирургов в отношении ВТЭ у профильных пациентов. Частота развития ТГВ после лечения составила 2,5%, ТЭЛА и летального исхода — 0,3%, что коррелирует с зарубежными данными и демонстрирует достаточно хороший уровень профилактики.

Однако анализ факторов риска ВТЭ, указанных врачами, продемонстрировал их недостаточную

осведомленность в этом вопросе. Например, у пациентов, у которых была определена средняя степень риска, в 51% случаев факторы риска не были указаны. Кроме того, к категории среднего и даже низкого риска отнесены пациенты с онкологическими заболеваниями, наличие последних в соответствии с современными шкалами означает высокую степень риска, независимо от вида оперативного вмешательства.

Достаточно оптимистичными выглядят данные, в соответствии с которыми в 72% случаев больным тромботическую профилактику назначали за 12 ч до операции.

Что касается длительности тромботической профилактики, то в 81% случаев врачи не указали сроки ее проведения после выписки из стационара, следовательно, этот аспект остается за пределами поля зрения наших специалистов.

Терапия, которую применяли в качестве профилактики ВТЭ, соответствовала современным стандартам, которые предполагают применение с этой целью нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов — НМГ (в частности, эноксапарина), антагонистов витамина К, фондапаринукса, новых пероральных антикоагулянтов.

Отмечу, что НМГ, в частности эноксапарин (Клексан®), остаются сегодня золотым стандартом антитромботической терапии и профилактики ВТЭ.

Таким образом, при наличии у хирургов настороженности в отношении развития ВТЭ у госпитализированных больных в большинстве случаев стратификация риска осуществляется некорректно вследствие различных причин. В ряде случаев имеет место формальный подход к назначению антикоагулянтов без контроля сроков проведения профилактики, что обуславливает недостаточную ее эффективность и отсутствие адекватной защиты пациентов от тромбоэмболических событий.

Профессор А.Н. Пархоменко:

— Крайне неудовлетворительные результаты в области оценки риска ВТЭ получены при анализе листов оценки риска нехирургических пациентов, среди которых доля лиц пожилого возраста (старше 65 лет) составила 63%. Комментировать эти данные чрезвычайно трудно, поскольку в 60% случаев не были указаны причины наличия риска ВТЭ, а почти в 45% случаев факторы риска были определены некорректно. Анализ причин некорректной стратификации риска показал, что у большинства госпитализированных пациентов не было ограничения подвижности в соответствии с современными критериями. Кроме того, в ряде случаев неправильно определены факторы риска: острые инфекции (27%), онкологические заболевания (47%), воспаление толстого кишечника (21%) и т. д. Соответственно, нельзя объективно оценить и адекватность назначенной терапии. Отмечу лишь, что, по данным проекта, среди основных факторов риска онкологические и острые инфекционные заболевания занимают в общей структуре почти по 20%, венозный тромбоз или ТЭЛА в анамнезе — 23%.

В проект включали только тех терапевтических пациентов, которые, по оценкам врачей, нуждались в проведении тромботической профилактики — их количество составило 502 человека. Но терапия была назначена в 82% случаев.

Анализ стратификации риска у пациентов, которым назначили тромботическую профилактику, показал, что в 56% случаев основанием для ее назначения являлось наличие одной причины для госпитализации. Если опираться на полученные результаты оценки риска, только около 7% пациентов наряду с ограничением подвижности имели основные факторы риска развития ВТЭ.

У большинства больных (80%) для медикаментозной профилактики ВТЭ использовали НМГ — эноксапарин в дозе 0,4 мл п/к 1 р/сут. Но обращает на себя внимание длительность назначения терапии: при наличии одного и более основных факторов риска в сочетании с ограниченной неподвижностью 34% пациентов получали антикоагулянты в течение 6-10 дней, а 37% лиц — 1-5 дней, что явно недостаточно для больных высокого риска. В целом недостаточная по длительности тромбопрофилактика (менее 5 дней) проведена в более чем 20% случаев у нехирургических больных, из них у онкологических в 50% случаев.

У онкологических больных (n=53) тромбопрофилактика длилась всего 1-5 дней в 53% случаев, в 35% случаев — 6-10 дней, и только 12% пациентов получали ее в течение 11-20 дней. Предположительно причиной отсутствия адекватной тромботической профилактики

у этих пациентов стало проведение химиотерапии. Между тем, согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии — ESMO (2011), рутинная тромбопрофилактика для онкологических больных, получающих химиотерапию, не рекомендуется, но может быть рассмотрено ее проведение у амбулаторных пациентов с высоким риском ТЭО. Согласно международным рекомендациям по лечению и профилактике ТЭО у онкологических больных (2013) первичная фармакологическая профилактика ВТЭ возможна при химиотерапии рака поджелудочной железы (1В) или легких (2В) у пациентов, имеющих низкий риск кровотечения.

Согласно полученным в рамках программы результатам, почти у 16% пролеченных пациентов развился в последствии ТГВ и у 3,8% — ТЭЛА; летальные исходы наблюдались в 2,2% случаев. Рекомендации по проведению тромбопрофилактики после выписки получили 56-58% пациентов с определенным риском.

Чрезвычайно важным моментом, на который следует обратить внимание, является оценка риска кровотечений у терапевтических пациентов при проведении тромботической профилактики. Эта оценка фактически никогда не осуществляется на практике, несмотря на наличие удобной современной шкалы (табл. 2), использование которой могло бы уменьшить опасения врачей, не решающихся назначать антикоагулянты на длительный срок пациентам с высоким риском ВТЭ.

Таблица 2. Оценка риска кровотечений у терапевтических пациентов при проведении тромботической профилактики. Оценка риска кровотечения у терапевтических больных (Н. Decosus et al., 2011)	
Фактор риска	Балл
Активная язва желудка или двенадцатиперстной кишки	4,5
Кровотечение за 3 мес до госпитализации	4
Тромбоциты в крови <50×10 ⁹ /л	4
Возраст >85 лет (по сравнению с возрастом <40 лет)	3,5
Печеночная недостаточность (МНО >1,5)	2,5
Тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²)	2,5
Госпитализация в отделение интенсивной терапии	2,5
Катетер в центральной вене	2
Ревматическое заболевание	2
Возраст 40-84 года	1,5
Активный рак	1,5
Мужской пол	1
Средняя почечная недостаточность (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ²)	1
Высокий риск кровотечений ≥7 баллов	

Кроме того, в большинстве случаев врачи не пытаются выявить противопоказания к проведению тромбопрофилактики, даже те, определение которых не представляет труда, — неконтролируемая артериальная гипертензия, геморрагический диатез. Так, риск осложнений тромбопрофилактики не оценивали в 82% случаев у пациентов с определенным риском развития ВТЭ и наличием одной из причин для госпитализации; в 71% случаев — у пациентов с одним и более основными факторами риска в сочетании с ограничением подвижности.

Результаты работы в рамках программы продемонстрировали, что профилактика ВТЭ у терапевтических пациентов остается актуальной медицинской проблемой. Низкий уровень осведомленности врачей терапевтического профиля, неврологов, онкологов о правилах оценки риска ВТЭ и нежелание брать на себя ответственность приводят к тому, что в отделения реанимации и интенсивной терапии такие больные поступают уже с тяжелыми осложнениями своевременно недиагностированных, часто замаскированных ВТЭ.

 В каких направлениях следует продолжить работу над проектом «Территория безопасности»?

Профессор Л.М. Чернуха:

— Работу в рамках проекта следует продолжать, расширяя междисциплинарное сотрудничество врачей. Важным моментом является обучение врачей корректному определению стратификации факторов риска ВТЭ у хирургических пациентов, а также времени начала тромбопрофилактики и ее длительности согласно

современным стандартам. Актуальным вопросом является адаптация национальных рекомендаций по профилактике тромбозов в соответствии с последними международными рекомендациями. Кроме того, необходимо придать официальный характер украинским междисциплинарным рекомендациям по профилактике ВТЭ.

Профессор А.Н. Пархоменко:

— На мой взгляд, на следующих этапах проекта для получения достоверных данных следует проводить исследование с формированием более гомогенных групп пациентов нехирургического профиля. Необходимо также провести серьезную работу среди врачей, направленную на повышение уровня образования в области стратификации риска ВТЭ и осуществления тромбопрофилактики у нехирургических пациентов. В настоящее время ситуацию в этой области можно назвать катастрофической.

Использование современных технологических ресурсов для создания базы данных пациентов высокого риска ВТЭ и паспорта пациента с указанием тромботического анамнеза поможет врачам выстроить правильную тактику профилактики и лечения при контакте с такими больными.

Привлечение к работе в рамках проекта других украинских медицинских ассоциаций будет способствовать расширению идеологии снижения тромботического риска у хирургических и терапевтических пациентов среди врачей разных специальностей, созданию национальных консенсусных документов по ведению профильных больных высокого риска. Проект «Территория безопасности» — только первая попытка оценить ситуацию в области тромботической профилактики у стационарных больных и сделать первые шаги по ее улучшению. Результаты этой попытки ошеломляют, не позволяют останавливаться и диктуют необходимость двигаться дальше, для того чтобы постепенно приблизиться к мировым стандартам ведения пациентов с высоким риском ВТЭ.

Участники совета экспертов по итогам проекта «Территория безопасности» приняли решение заявить о следующем:

- В Украине необходимо продолжить образовательную работу среди врачей по оценке факторов риска ВТЭ 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.
- Особое внимание следует уделить проблеме профилактики ВТЭ у терапевтических больных при помощи адаптации шкал по стратификации риска в определенных нозологических направлениях: кардиологии, пульмонологии, неврологии, онкологии.
- Расширить вопрос о тромбопрофилактике в аттестационных программах последипломного образования для врачей хирургического и терапевтического профилей.
- Необходимо расширить привлечение современных цифровых технологий для разработки портативных программ-калькуляторов по стратификации рисков ВТЭ.
- Вместе с МЗ Украины создать междисциплинарную рабочую группу для обновления приказа по профилактике венозных тромбозов на основе руководств, стандартов и протокола ведения больных с риском тромбоэмболических осложнений, которые лечатся хирургическими и медикаментозными методами. В обновленные рекомендации и протоколы следует включить современные шкалы стратификации рисков: шкалу Каприни для хирургических пациентов и шкалу Падуа для терапевтических больных.
- Пациентам, перенесшим ВТЭ, требуется дополнительное информационное обеспечение, создание системы диспансерного наблюдения и разработки карточки пациента высокого риска с целью эффективного надзора и предотвращения рецидивов ВТЭ.
- В проект «Территория безопасности» необходимо привлечь большее количество лечебных учреждений.
- Провести следующее обсуждение состояния проблемы тромбопрофилактики ВТЭ в Украине и обновленных результатов проекта «Территория безопасности» в феврале 2015 г.

Подготовила Наталья Очеретяная



Итоги 2013 года в мировой и отечественной кардиологии

Сопредседатель Ассоциации аритмологов Украины, модератор рабочей группы по нарушениям ритма сердца, руководитель отдела нарушений ритма сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев прокомментировал новые рекомендации по лечению пациентов с нарушениями ритма сердца.

В 2013 году опубликованы важные документы, которые призваны усовершенствовать лечение пациентов с нарушениями ритма сердца. Расскажите подробнее об этих руководствах.

— В ушедшем году увидели свет практические рекомендации Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA) по применению новых оральных антикоагулянтов (ОАК) в повседневной практике врачей, которые существенно облегчают задачи специалистов, вынужденных решать вопросы выбора современных ОАК у конкретных пациентов, целесообразности изменения доз этих препаратов при сопутствующих заболеваниях, их отмены в определенных ситуациях и т.д.

Кроме того, в 2013 году на Европейском конгрессе кардиологов были приняты новые рекомендации по кардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Обновленная версия руководства содержит ряд важных практических моментов, ориентируясь на которые, врачи смогут оптимизировать отбор пациентов для имплантации искусственных водителей ритма (ИВР) и проведения СРТ.

В частности, в разделе, посвященном показаниям к установке ИВР, сделан акцент на том, что для установления диагноза брадикардии достаточно проведения стандартного ЭКГ-исследования, если данное нарушение ритма носит постоянный характер.

В случаях наличия интермиттирующей брадикардии для ее документирования необходимы более длительная регистрация ЭКГ (амбулаторное мониторирование, имплантация монитора ЭКГ), проведение провокационных проб или электрофизиологическое исследование (ЭФИ). В руководстве предложены способы ЭКГ-мониторинга в зависимости от частоты симптомов (табл.).

В рекомендациях также указывается на то, что сегодня отсутствует определенная четкой границы частоты сердечных сокращений (ЧСС), ниже которой имплантацию ИВР можно считать однозначно показанной. Наибольшее значение при принятии решения о необходимости стимуляции имеет корреляция между имеющимися симптомами и брадиаритмией. Таким образом, у пациентов с редкими симптомами решение вопроса о необходимости использования ИВР требует значительных усилий, поэтому попытка получить документированную ЭКГ во время синкопе является оправданной.

В соответствии с новыми европейскими рекомендациями имплантация ИВР показана пациентам с постоянной брадикардией (синусовой брадикардией или АВ-блокадой) в следующих ситуациях:

- если симптомы четко связаны с брадикардией, обусловленной слабостью синусового узла или АВ-блокадой;
- при третьей или второй степени АВ-блокады 2 типа независимо от симптомов;
- стимуляция может быть показана, если симптомы могут быть обусловлены брадикардией, даже если это нельзя считать доказанным.

У пациентов с интермиттирующей зафиксированной брадикардией (синусовая брадикардия или АВ-блокада) показаниями для стимуляции являются:

- симптоматическая брадикардия, связанная с блокадой синусового узла или АВ-блокадой;
- третья или вторая степень АВ-блокады 2 типа независимо от симптомов;
- рефлекс-асистолитические обмороки: целесообразность стимуляции следует рассматривать у пациентов старше 40 лет с рецидивирующими, непредсказуемыми рефлекс-обмороками и задокументированной симптоматической паузой/паузами в связи с блокадой синусового узла или АВ-блокадой либо их комбинацией.

Что касается больных с синкопе и предполагаемой (не зафиксированной) брадикардией, то имплантация ИВР показана:

- пациентам с блокадой ножки пучка Гиса (БНПГ) — с чередующимися БНПГ, с БНПГ и положительными результатами ЭФИ (интервал HV >70 мс), со второй или третьей степенью блокады Гиса-Пуркинье, обнаруженными в ходе дополнительной стимуляции предсердий или при фармакологических пробах;
- отдельным пациентам с необъяснимыми синкопе и БНПГ;
- пациентам с синкопе вследствие синдрома каротидного синуса.

На что необходимо обратить внимание врачей в разделе рекомендаций, посвященных СРТ?

— В рекомендациях четко представлены показания к проведению СРТ у разных категорий больных с сердечной недостаточностью, синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий.

Исходя из критериев, предложенных данным руководством, у 5–10% пациентов с сердечной недостаточностью, возможно, имеется диссинхрония сердца, в связи с чем эти больные нуждаются в проведении СРТ. Это достаточно большое количество пациентов, учитывая общее число больных с сердечной недостаточностью.

СРТ — эффективная процедура, которая помогает восстановить АВ, меж- и внутрижелудочковую синхронность, улучшает функцию левого желудочка (ЛЖ), снижает функциональную митральную регургитацию и вызывает обратное ремоделирование ЛЖ. СРТ сегодня все шире используется в развитых странах и способствует не только возвращению к активной жизни многих пациентов с сердечной недостаточностью, но и увеличению выживаемости. В частности, это доказано для пациентов, соответствующих следующим параметрам:

- наличие хронической сердечной недостаточности II–IV функционального класса (ФК) по NYHA (с IV ФК — стабилизированные больные) на фоне оптимальной медикаментозной терапии;
- полная блокада левой ножки пучка Гиса;
- длительность комплекса QRS >150 мс;
- наличие синусового ритма.

В рекомендациях определена роль визуализирующих методов в оценке степени механической диссинхронии, критерии эффективности и пути оптимизации работы устройств СРТ, рассматриваются другие важные аспекты. Приведен также алгоритм выбора тактики ведения (абляция АВ-узла или имплантация СРТ-устройства) пациентов с фибрилляцией предсердий и оптимальной медикаментозной терапией (рис.).

Новые рекомендации, безусловно, помогут практическим врачам в дальнейшем совершенствовать ведение пациентов с сердечной недостаточностью или сниженной фракцией выброса ЛЖ с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий, у которых медикаментозная терапия недостаточно эффективна.

Как сегодня можно охарактеризовать ситуацию в Украине в области проведения процедур кардиостимуляции и СРТ?



О.С. Сычев

— За последние 3 года в нашей стране наблюдается рост количества имплантаций ИВР: в 2013 году в украинских центрах были установлены первично 6535 устройств (для сравнения — в 2010 году их количество составило 4661). При этом изменилось соотношение однокамерных и двухкамерных электрокардиостимуляторов: доля последних увеличилась почти до 50%. Это положительный момент, который соответствует общемировым тенденциям, поскольку работа двухкамерных стимуляторов способствует приближению характеристик ритма сердца к естественным. Однако по сравнению, например, с Польшей в нашей стране ежегодно устанавливается в 5 раз меньше ИВР на 1 млн населения. Количество же всех установленных за период 2002–2013 гг. СРТ-устройств не достигло 500. Между тем можно предположить, что в Украине потребности в имплантации кардиостимуляторов и проведении СРТ сопоставимы с таковыми в странах Восточной и Западной Европы, и темпы расширения применения этих современных и эффективных методов лечения должны быть гораздо выше. Однако сегодня мы сталкиваемся с проблемой недостаточной диагностики заболеваний, требующих использования ИВР и СРТ. К сожалению, большое количество пациентов с признаками нарушений ритма, требующих вмешательства, остаются за пределами внимания специалистов первичного звена. Не всегда семейные врачи проявляют настороженность по отношению к пациентам с синкопальными и предсинкопальными состояниями (которые в 50% случаев связаны с кардиальными причинами), с жалобами на перебои в работе сердца (ощущения замирания или учащенного сердцебиения). И даже после консультации у кардиологов такие больные не всегда обследуются с использованием всех необходимых методов — холтеровского мониторирования, нагрузочных проб, исследования каротидного синуса и т.д. Нередки случаи, когда, несмотря на полное обследование и установление правильного диагноза, врачи по причине собственной неосведомленности не информируют пациентов о существовании эффективных современных методов лечения и об их доступности в Украине. Сотрудники нашего отдела проводят большую работу, направленную на повышение уровня образования семейных врачей и кардиологов в области диагностики заболеваний и состояний, при которых показана установка ИВР и СРТ-устройств, и мы надеемся, что в ближайшие годы сможем еще активнее внедрять в клиническую практику европейские стандарты лечения пациентов с нарушениями ритма.

Подготовила Наталья Очеретяная



Таблица. Рекомендуемый способ ЭКГ-мониторинга в зависимости от частоты симптомов	
Частота симптомов	Рекомендуемый способ ЭКГ-мониторинга
Ежедневно	24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, внутриспиральное телеметрическое мониторирование
Каждые 2-3 дня	48-72-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, внутриспиральное телеметрическое мониторирование
Каждую неделю	7-дневное холтеровское мониторирование ЭКГ или внешнее loop-мониторирование
Ежемесячно	14-30-дневное loop-мониторирование
Менее одного раза в месяц	Имплантируемый монитор ЭКГ

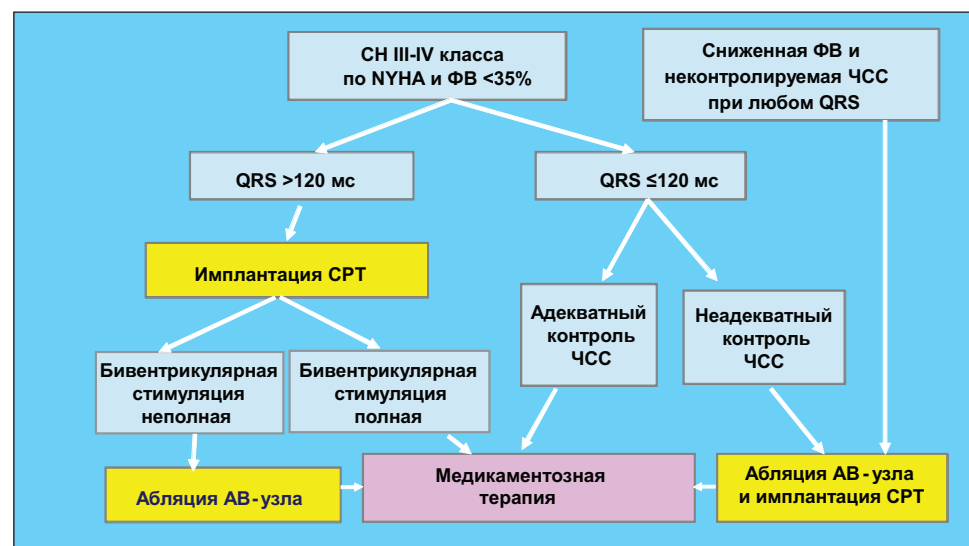


Рис. Показания к абляции АВ-узла

Медицинская газета «Здоровье Украины».

Тематический номер «Кардиология, ревматология, кардиохирургия»

Редакционная коллегия

Е.Н. Амосова, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой внутренней медицины № 2 НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины

О.Я. Бабак, д.м.н., профессор, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины»

А.И. Беловол, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор кафедры внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Г.М. Бутенко, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины и РАМН, директор ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины»

Б.М. Венцовский, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины

Ю.В. Вороненко, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, ректор НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины

С.И. Герасименко, д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-лечебной работе ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины»

Ф.С. Глумчер, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины

И.И. Горпинченко, д.м.н., профессор, директор Украинского института сексологии и андрологии, главный сексопатолог МЗ Украины

Ю.И. Губский, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой паллиативной и хосписной медицины НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины

Д.И. Заболотный, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины», главный отоларинголог МЗ Украины

Д.Д. Иванов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины

В.Н. Коваленко, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины

В.В. Корпачев, д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической фармакологии и фармакотерапии эндокринных заболеваний ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

В.Г. Майданик, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, заведующий кафедрой педиатрии № 4 НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины

Б.Н. Маньковский, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины

Ю.М. Мостовой, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова МЗ Украины

В.И. Паньків, д.м.н., профессор, заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины

А.Н. Пархоменко, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, научный руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины

Н.В. Пасечникова, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, директор ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины»

В.В. Поворознюк, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины», директор Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза

Л.Г. Розенфельд, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины

И.М. Трахтенберг, д.м.н., профессор, академик НАМН, член-корреспондент НАН Украины, заведующий отделом токсикологии ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины»

Н.Д. Тронько, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, директор ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Ю.И. Фещенко, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», главный пульмонолог и фтизиатр МЗ Украины

П.Д. Фомин, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, заведующий кафедрой хирургии № 3 НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины, главный хирург МЗ Украины

Н.В. Харченко, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины, главный гастроэнтеролог МЗ Украины

В.И. Цымбалюк, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, вице-президент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины»

В.П. Черных, д.ф.н., д.х.н., профессор, член-корреспондент НАН Украины, ректор Национального фармацевтического университета МЗ Украины

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	Людмила Жданова	Свідцтво KB №14877-3848P від 15.01.2009 р.
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Володимир Савченко	Передплатний індекс 37639
ШЕФ-РЕДАКТОР	Наталія Очеретяна	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радучич	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
НАЧАЛЬНИК РЕДАКТОРСЬКОГО ВІДДІЛУ	Лідія Тралло	
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Назаренко	
	Ірина Сандул	
	Аліна Пасльон	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Інна Мартиненко	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ДИЗАЙНЕРИ	Олена Дудко	Адреса для листів:
	Максим Маліков	вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
	Тарас Безлюда	E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Контактні телефони:
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	Редакція 521-86-98, 521-86-97
	Інна Головка	Відділ маркетингу..... 521-86-91, 521-86-86
	Зоя Маймескул	Відділ передплати та розповсюдження 521-86-98
	Андрій Присяжнюк	
АСИСТЕНТ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Мирослава Табачук	Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	Підписано до друку 25.04.2014 р.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	Замовлення № Наклад 20 000 прим.
		Юридично підтверджений наклад.

Передплатити журнал

«СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ»

можна у будь-якому відділенні «Укрпошти» за передплатним каталогом у розділі «Охорона здоров'я. Медицина», а також у редакції «Видавничого дому «Здоров'я України» (тел. (044) 521-86-98)



передплатний індекс – 49291



Національна академія медичних наук України

Міністерство охорони здоров'я України

Асоціація кардіологів України

Асоціація аритмологів України

Євразійська аритмологічна Асоціація

European Heart Rhythm Association

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН

IV Конференція

Асоціації аритмологів України

І з'їзд

Євразійської аритмологічної Асоціації



Інформаційне повідомлення

19-21 травня 2014 року

м. Київ

Здоров'я України®

17

Итоги 2013 года в мировой

Об итогах 2013 года в области неотложной кардиологии мы попросили рассказать члена-корреспондента НАМН Украины, вице-президента Ассоциации кардиологов Украины, президента Украинской ассоциации специалистов по неотложной кардиологии, руководителя отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Александра Николаевича Пархоменко.



А.Н. Пархоменко

? Насколько успешным оказался 2013 год в области неотложной кардиологии?

— 2013 год продолжил тенденцию последних лет, когда мы все чаще стали получать нейтральные результаты исследований и убеждаться в том, что наши умозрительные заключения о преимуществах той или иной методики, основанные на теоретических знаниях о патогенезе заболеваний, не являются гарантией успеха. Например, в исследовании TASTE, результаты которого опубликованы в 2013 году, аспирация тромба из коронарной артерии (КА) у больных с острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) до выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), вопреки ожиданиям, не привела к дополнительному снижению смертности больных и частоты госпитализаций по поводу повторного ИМ в течение 30 дней наблюдения по сравнению с изолированным проведением ЧКВ. Ранее не было продемонстрировано и преимуществ «облегченного» ЧКВ, которое осуществляют в первые 12 ч после появления симптомов острого ИМ сразу же после тромболитической терапии (ТЛТ), проводимой при заранее планируемых коронарографии и ЧКВ. Очевидно, наступил тот этап, когда дальнейшая интенсификация лечения уже не приводит к кардинальному улучшению его результатов или положительные эффекты нивелируются в связи с увеличением рисков. Так произошло, в частности, в ходе исследования REVIVE, в котором внутривенное введение левосимендана в дозе 0,2 мг на 1 кг массы тела за 1 минуту у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности способствовало быстрому и длительному уменьшению выраженности клинических проявлений, но при этом сопровождалось увеличением риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений.

? Свидетельствуют ли такие результаты исследований о том, что возможности фармакотерапии в этой области исчерпаны?

— Возможности фармакотерапии не исчерпаны, но нам следует не только искать впереди новые цели, но и оглянуться назад, вспомнив и переосмыслив то, чему учили нас наши учителя, стоявшие у истоков учений об ИМ, гемокоагуляционном гемостазе, — это поможет нам превратить наши знания в понимание. Так уже происходит — например, сегодня мы возвращаемся к термину «коронарная болезнь сердца», к пониманию фибрилляции предсердий (ФП) как синдрома и так далее.

Кроме того, развитие кардиологии обусловлено не только положительными, но и отрицательными и нейтральными результатами исследований, которые в итоге приведут к усовершенствованию лечения заболеваний.

Например, в исследовании COAG тактика подбора доз варфарина с использованием генотипирования — многообещающей и перспективной методики — не способствовала улучшению качества антикоагулянтной терапии по сравнению со стандартной тактикой подбора дозы варфарина в течение первых 4 недель у больных с ФП, имеющих показания для применения пероральных антикоагулянтов. Это заставляет задуматься о важности более широкого внедрения в клиническую практику новых пероральных антикоагулянтов, которые обеспечивают терапевтический диапазон концентрации и подходят большинству пациентов независимо от индивидуальных характеристик. Применение новых пероральных антикоагулянтов — перспективное направление в профилактике тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у разных категорий пациентов высокого риска.

? Как продолжает развиваться это направление?

— В 2013 году получены доказательства того, что еще один ингибитор Ха фактора — эдоксабан, применяемый после начальной терапии гепарином, не менее эффективен в профилактике ТЭО и более безопасен в отношении риска развития кровотечений по сравнению с оптимальной стандартной терапией у пациентов с клиническими проявлениями тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) (исследование Edoxaban Hokusai-VTE).

Два крупных исследования RE-MEDY и RE-SONATE с участием пациентов с венозными тромбоэмболиями, завершивших курс лечения варфарином (не менее 3 мес), продемонстрировали, что продленное лечение прямым ингибитором тромбина дабигатраном эффективно в отношении снижения риска развития ТЭО у таких больных и сопровождается менее высоким риском развития кровотечений по сравнению с приемом варфарина (RE-MEDY), но более высоким риском по сравнению с плацебо (RE-SONATE).

В исследовании AMPLIFY-EXT с ингибитором Ха фактора апиксабаном у пациентов с ТГВ или ТЭЛА, которые завершили курс антикоагулянтной терапии, продленное лечение апиксабаном даже в профилактической дозе —

2,5 мг 2 раза в сутки — приводило к статистически значимому снижению частоты развития ТЭО и смерти от всех причин. Использование более высокой дозы апиксабана — 5 мг 2 раза в сутки — не имело преимуществ перед низкодозовой терапией, но обуславливало тенденцию к увеличению частоты кровотечений. Полученные результаты — один из поводов для пересмотра в дальнейшем сроков проведения антикоагулянтной терапии у больных с тромбоэмболиями.

Однако и в области применения новых пероральных антикоагулянтов не все надежды оправдались. Так, в исследовании RE-ALIGN применение дабигатрана у пациентов с протезированными клапанами сердца не только не привело к снижению, но даже увеличило риск развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений по сравнению с терапией варфарином.

? В 2013 году были опубликованы результаты исследований, которые, хотя и не сделали революции в области лечения острого коронарного синдрома (ОКС), но внесли определенный вклад в дальнейшее усовершенствование ведения пациентов. Расскажите о них подробнее.

— Среди таких исследований следует отметить исследование PRAMI, в котором проверяли гипотезу о том, что у пациентов с ИМпST со стабильной гемодинамикой проведение профилактического ЧКВ (выполнение процедуры в стенозированных участках КА, не снабжающей зону ИМ) одновременно с вмешательством на инфарктзависимой КА приведет к снижению смертности от любой причины и частоты развития нефатального ИМ или резистентной к лечению стенокардии. Согласно современным международным рекомендациям по лечению острого ИМпST такая тактика сегодня показана только пациентам с кардиогенным шоком или сохраняющейся ишемией после первичного ЧКВ. В исследовании PRAMI выполнение профилактического ЧКВ одновременно с ЧКВ на артерии, снабжающей зону ИМ, приводило к статистически значимому снижению риска смерти от кардиоваскулярных осложнений и частоты развития нефатального ИМ на 35% по сравнению с изолированным вмешательством на инфарктзависимой КА. Однако исследование было небольшим — оно проводилось в клинических центрах Британии и является поводом для дополнительных более крупных исследований.

В 2013 году опубликованы также результаты исследования STREAM, в котором применение ТЛТ в ранние сроки после развития ОКСпST привело к сходной частоте развития неблагоприятных исходов на протяжении 30 дней по сравнению с первичным ЧКВ. В исследование включали больных, у которых невозможно было в течение 1 ч от контакта с медицинским работником выполнить ЧКВ и которым ТЛТ проводили в очень ранние сроки — в течение первых 100 минут от развития симптомов. В реальной жизни пациенты нечасто обращаются за медицинской помощью в столь ранние сроки, однако возможности такой тактики следует учитывать в определенных ситуациях.

Новые возможности в улучшении результатов стентирования путем раннего подавления агрегации тромбоцитов в момент выполнения вмешательства были показаны в исследовании CHAMPION PHOENIX с применением ингибитора рецепторов P2Y12 кангрелора. Данная тактика способствовала снижению риска общей смертности, развития ИМ, потребности в реваскуляризации, обусловленной ишемией, а также риска тромбоза стента в течение 48 ч после рандомизации. Крайне важно, что при этом не увеличивался риск тяжелых кровотечений.

? Какие направления в области лечения острых состояний в кардиологии являются, на ваш взгляд, наиболее перспективными?

— Сегодня актуальными являются, например, исследования в области генетической регуляции, а также направленные на развитие концепции защиты сердца при ишемии. Защита миокарда при ишемии, в частности при ОКС, направлена на уменьшение прогрессирующего повреждения кардиомиоцитов и нарушений метаболизма. И в этом отношении перспективными являются методы метаболической коррекции состояний, обусловленных ишемией или реперфузией миокарда при лечении острых форм ишемической болезни сердца, в частности методы миокардиальной цитопротекции, предполагающие использование препаратов,

и отечественной кардиологии

обладающих свойствами антиоксидантов и мембранопротекторов, ингибиторов катаболических ферментов.

Современной кардиологии, на мой взгляд, не хватает осознания механизмов выживания человеческого организма. Для меня как ученого и практического врача, ежедневно сталкивающегося с критическими ситуациями, это является наиболее интересным моментом — понять, что определяет риск развития осложнений, «подсмотреть», как организм борется, и пытаться имитировать природные защитные механизмы. В какой-то степени этой концепции соответствует принцип использования невысоких доз некоторых жизненноспасающих препаратов в острых ситуациях, например бета-адреноблокаторов и пероральных антикоагулянтов из группы ингибиторов Ха фактора при ОКС.

Помочь организму выжить, направив его в нужном, естественном для него направлении, предоставить возможность задействовать собственные силы и ресурсы, вовремя почувствовать ту грань, через которую не следует переступать, — этому нам, наверное, еще предстоит учиться.

В 2013 г. появился ряд новых международных рекомендаций по лечению артериальной гипертензии (АГ). О том, какие изменения были внесены в руководства по ведению пациентов с АГ, рассказывает руководитель отдела гипертонической болезни Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Евгения Петровна Свищенко.

? **Каких аспектов ведения пациентов с АГ коснулись изменения в новых рекомендациях Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC)?**

— В новых рекомендациях ESH/ESC (2013 г.) сохранены те принципы классификации АГ и выбора препаратов первой линии для лечения этого заболевания, которые отражены в предыдущих рекомендациях 2007 и 2009 гг. В перечень препаратов первого выбора, как и ранее, включены диуретики (тиазиды, хлорталидон, индапамид), бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА).

Изменения, заслуживающие внимания, коснулись целевых показателей артериального давления (АД). В предыдущей версии европейского руководства указывалось на необходимость снижения АД в общей популяции пациентов с АГ до уровня $\leq 140/90$ мм рт. ст., а больным сахарным диабетом (СД) и заболеваниями почек — до $130/80$ мм рт. ст. В обновленном же варианте рекомендовано снижение АД до уровня $\leq 140/90$ мм рт. ст. всем лицам с АГ, кроме следующих категорий:

- пациентов с СД, для которых уровень целевого АД составляет $< 140/85$ мм рт. ст. (при возможности необходимо достигать уровня диастолического АД $80-85$ мм рт. ст.);
- лиц с протеинурией на фоне нефропатии (диабетической и недиабетической), для которых целевым является систолическое АД ≤ 130 мм рт. ст.;
- пожилых больных, для которых целевой уровень систолического АД должен составлять $150-140$ мм рт. ст., но может быть понижен < 140 мм рт. ст. в случае хорошей переносимости лечения.

Смягчение требований к целевому уровню АД объясняется получением данных доказательной медицины о том, что снижение АД у вышеперечисленных категорий ниже указанных значений не приводит к дополнительной пользе и улучшению прогноза.

Это продемонстрировал, в частности, анализ результатов исследования ONTARGET, в котором у больных АГ высокого сердечно-сосудистого риска частота развития первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть/инфаркт миокарда/инсульт/госпитализация вследствие сердечной недостаточности) снижалась на фоне антигипертензивной терапии до достижения уровня АД $130/80$ мм рт. ст. Дальнейшее снижение АД приводило к увеличению сердечно-сосудистого риска.

Таким образом, тактика ведения пациентов с АГ продолжает совершенствоваться, и изменения, внесенные в новые европейские рекомендации по лечению этого заболевания на основании данных современных рандомизированных клинических исследований, крайне важны для клинической практики.

? **Отличаются ли принципы выбора антигипертензивной терапии, предложенные европейскими и американскими экспертами?**

— Совместное руководство по лечению АГ Американского общества гипертензии и Международного общества гипертензии (ASH/ISH, 2013) предусматривает назначение пациенту в качестве начальной терапии не 5 классов препаратов, а 4: ИАПФ, БРА, диуретики, антагонисты кальция. Так же, как в европейских рекомендациях, не исключается использование других препаратов: бета-адреноблокаторов, альфа-адреноблокаторов, препаратов центрального действия, прямых вазодилататоров. Однако их

использование ограничивается теми больными, у которых есть специальные показания к ним, а также применением в составе комбинированной терапии.

Рекомендуемые ASH/ISH уровни целевого АД следующие: больным старше 80 лет следует понижать АД $< 150/90$ мм рт. ст., всем остальным $< 140/90$ мм рт. ст., включая больных с сахарным диабетом и заболеваниями почек.

При выборе препаратов первой линии во главу угла в этих рекомендациях ставится уровень АД и возраст пациентов. В зависимости от уровня АД больные подразделяются на две группы — с АД $140/90-159/99$ мм рт. ст. и с АД $160/100$ мм рт. ст. и выше. В свою очередь, пациенты с АД $140/90-159/99$ мм рт. ст. распределяются на две подгруппы — моложе и старше 60 лет. У больных в возрасте до 60 лет рекомендовано начинать антигипертензивную терапию с ИАПФ или БРА, у тех, кто старше 60 лет — с антагониста кальция или тиазидного диуретика.

При недостижении целевых показателей АД у этих больных к блокаторам ренин-ангиотензиновой системы (ИАПФ/БРА) следует добавить антагонист кальция или диуретик. В случаях, когда лечение начиналось с антагонистов кальция или диуретиков, в схему терапии включают ИАПФ или БРА. При неэффективности двухкомпонентного лечения следует добавить третий препарат, используя схему: тиазидный диуретик + ИАПФ / БРА + антагонист кальция.

Выбор терапии у пациентов с АД $> 160/100$ мм рт. ст. состоит в комбинировании двух препаратов первого ряда с самого начала лечения, например, ИАПФ или БРА + антагонист кальция или диуретик. При недостижении целевого уровня АД рекомендовано использовать трехкомпонентную комбинацию, состоящую из ИАПФ/БРА, антагониста кальция и диуретика. При необходимости к лечению можно добавлять четвертый препарат, например, бета-адреноблокатор или спиронолактон. Не рекомендуется комбинировать между собой препараты, подавляющие РААС, то есть ИАПФ и БРА.

? **В начале 2014 г. были опубликованы обновленные рекомендации Объединенного национального комитета США по предупреждению, выявлению, оценке и терапии повышенного АД (JNC-8, 2014). На какие интересные моменты в этом руководстве вы хотели бы обратить внимание?**

— Эксперты JNC (Объединенного Национального Комитета по высокому АД), разрабатывая обновленную версию рекомендаций, стремились к максимальному использованию данных доказательной медицины и формированию рекомендаций только на основе тех фактов, которые доказаны в крупных многоцентровых исследованиях. Поэтому рекомендации получились очень конкретными и сжатыми. В этом документе содержатся два важных изменения по сравнению с предыдущей версией. Первый — отказ от агрессивных целевых уровней АД у лиц пожилого возраста, а также у больных с сопутствующим СД и хроническими болезнями почек. Второй — упразднение прежнего подхода к выбору стартовой антигипертензивной терапии, предполагавшего первоочередное применение тиазидных диуретиков у большинства пациентов. Авторы обновленных рекомендаций предлагают свободный выбор стартового антигипертензивного препарата из четырех групп: тиазидные/тиазидоподобные диуретики, антагонисты кальция, ИАПФ, БРА в монотерапии или комбинациях. Эти же препараты рекомендованы больным любого возраста с СД без поражения почек. При наличии поражения почек (на фоне диабета или без него) препаратами выбора являются ИАПФ и БРА в монотерапии или в комбинациях с другими антигипертензивными средствами. Руководство JNC-8 не содержит указаний ориентироваться на возраст пациентов при выборе антигипертензивного препарата первой линии. Основанием для отказа от возрастного подхода к выбору антигипертензивной терапии явилось отсутствие убедительных данных о том, что эффективность ИАПФ или БРА зависит от возраста.

Согласно рекомендациям JNC-8 целевой уровень АД у лиц старше 60 лет составляет $< 150/90$ мм рт. ст., у всех остальных (то есть у пациентов моложе 60 лет, а также у лиц с СД и поражением почек) $< 140/90$ мм рт. ст.

В 2013 г. были обновлены также рекомендации Канадского общества гипертензии, в которых указывается, что начинать лечение АГ следует с тиазидных диуретиков, бета-адреноблокаторов (у пациентов до 60 лет), ИАПФ (кроме лиц негроидной расы), антагонистов кальция длительного действия или БРА.



Е.П. Свищенко

Подготовила **Наталья Очеретяная**



• Новості

NT-proBNP — значимый прогностический маркер у пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией и почечной недостаточностью

N-концевой предшественник мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP) рутинно используется в качестве прогностического маркера у пациентов с легочной гипертензией (ЛГ). При нарушенной функции почек уровень NT-proBNP также повышается, тем не менее его значимость у пациентов с ЛГ и сопутствующей почечной недостаточностью (ПН) изучены мало.

В ходе ретроспективного исследования ученые из Германии проанализировали медицинские карты 40 пациентов с прекапиллярной ЛГ (группа I или IV), у которых на момент катетеризации правых отделов сердца отмечалась ПН (скорость клубочковой фильтрации — СКФ — ≤ 60 мл/мин/1,73 м²). Контрольную группу составили 56 больных с аналогичными параметрами гемодинамики и нормальной почечной функцией (СКФ > 60 мл/мин/1,73 м²). Главным анализируемым показателем была корреляция уровней NT-proBNP с гемодинамическими и прогностическими параметрами (временем до клинического ухудшения и общей выживаемостью).

В результате было установлено, что СКФ отрицательно коррелирует с NT-proBNP, при этом влияние СКФ на NT-proBNP самое сильное по сравнению с другими факторами, включая гемодинамические параметры и возраст ($r^2=0,167$). У пациентов с ЛГ и ПН уровни NT-proBNP были значительно выше (медиана 1935 нг/мл), чем у больных с ЛГ и нормальной функцией почек (медиана 573 нг/л; $p=0,001$), и достоверно коррелировали с инвазивными гемодинамическими показателями. При использовании более высоких граничных значений (по сравнению с таковыми у пациентов без ПН) уровни NT-proBNP у больных с ПН статистически значимо ассоциировались с клиническим ухудшением (> 1660 нг/л; $p=0,001$) и общей выживаемостью (> 2212 нг/л; $p=0,047$). Многомерный статистический анализ, проведенный с поправкой на известные факторы риска, включая возраст и СКФ, подтвердил, что NT-proBNP является независимым прогностическим маркером усугубления клинической симптоматики у пациентов с ЛГ и ПН (относительный риск 4,8; $p=0,007$).

Harbaum L., Hennigs J.K., Baumann H.J. et al. N-terminal pro-brain natriuretic Peptide is a useful prognostic marker in patients with pre-capillary pulmonary hypertension and renal insufficiency. *GPLoS One*. 2014 Apr 21; 9 (4): e94263.

Влияние пред- и послеоперационной ЛГ на отдаленные хирургические исходы пациентов с дегенеративной митральной регургитацией, перенесших пластику митрального клапана

Целью ретроспективного исследования, проведенного японскими учеными, было оценить влияние пред- и послеоперационной ЛГ на отдаленные исходы восстанавливающих операций на митральном клапане у пациентов с дегенеративной митральной регургитацией.

Участие приняли 654 пациента, прооперированных в 1991-2010 гг. Больных разделили на две группы в зависимости от наличия ($n=137$) или отсутствия ($n=517$) ЛГ.

Запланированный период наблюдения завершили 99% пациентов; он составил в среднем 7,5 года. По сравнению с больными без ЛГ, пациенты с ЛН были старше, имели более выраженные симптомы и более высокую степень трикуспидальной регургитации. По 30-дневной летальности группы не различались ($p=0,975$), однако долгосрочная выживаемость была значительно ниже у пациентов с ЛГ. Так, 10-летняя выживаемость после операции составила $85,2 \pm 4,0\%$ в группе ЛГ и $89,7 \pm 1,8\%$ в группе без ЛГ ($p=0,019$). Частота поздних кардиальных событий была одинаковой в обеих группах, тем не менее ЛГ чаще рецидивировала у пациентов с исходной ЛГ. При этом рецидив ЛГ неблагоприятно влиял на тяжесть симптомов и выживаемость. Статистический анализ показал, что предикторами рецидива ЛГ были возраст и степень предоперационной трикуспидальной регургитации.

Murashita T., Okada Y., Kanemitsu H. et al. The Impact of Preoperative and Postoperative Pulmonary Hypertension on Long-Term Surgical Outcome after Mitral Valve Repair for Degenerative Mitral Regurgitation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Apr 18. [Epub ahead of print]

Подготовил **Алексей Терещенко**

Диагностика и лечение легочной гипертензии в Украине сегодня и завтра

Легочная гипертензия (ЛГ) — сложное мультидисциплинарное заболевание, которое является одной из важных проблем кардиологии.

5-6 марта в г. Киеве в рамках научной сессии «Актуальные вопросы современной кардиологии» состоялось заседание, посвященное проблемам распространения, классификации, диагностики и лечения ЛГ. В обсуждении этой темы приняли участие известные украинские ученые. В ходе мероприятия было анонсировано создание украинского научно-методического, лечебного центра для диагностики и лечения ЛГ. Прокомментировать это событие, а также рассказать подробнее о насущных вопросах в области ЛГ мы попросили академика НАМН Украины, директора Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Владимира Николаевича Коваленко.

— Чем обусловлена актуальность проблемы ЛГ и как можно охарактеризовать ситуацию в Украине в области диагностики и лечения этого заболевания?

— ЛГ — угрожающее патологическое состояние, обусловленное стойким повышением давления в сосудистом русле легочной артерии. В настоящее время известно более ста заболеваний, при которых возникают нарушения в малом круге кровообращения и развивается ЛГ. Эта патология, ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца, встречается при прогрессирующей сердечной недостаточности: у пациентов с тяжелой систолической дисфункцией или с изолированной диастолической дисфункцией левого желудочка. Встречается также ЛГ, ассоциированная с болезнями легких (хроническим обструктивным заболеванием легких), ЛГ со смешанными механизмами (болезни крови, системные и метаболические заболевания) и другие формы. По мнению многих авторов, распространенность ЛГ, развивающейся вследствие различных состояний и заболеваний (например, ввиду хронического тромбоза или тромбоэмболии легочной артерии), недооценена. Данные относительно распространенности ЛГ в мире носят разнородный характер, а предполагаемая частота встречаемости заболевания может быть большей при более активном использовании диагностических инструментальных методик.

Постепенное прогрессирующее нарастание ЛГ приводит к развитию тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточности и в конечном итоге — к гибели пациента. Наиболее драматичным и быстро прогрессирующим течением характеризуется первичная (эссенциальная) ЛГ, причина которой остается невыясненной. Данная форма ЛГ связана с первичным поражением легочных сосудов и нуждается в применении специальных методов терапии. При тяжелом течении ЛГ и отсутствии лечения продолжительность жизни больных с ЛГ составляет менее 3 лет, до недавнего времени судьба таких пациентов действительно была трагичной. По статистике, средний возраст больных с ЛГ не достигает 40 лет и наиболее подверженными первичной ЛГ являются молодые женщины. Тяжесть течения нелеченной ЛГ, высокий уровень инвалидизации и смертности лиц трудоспособного возраста с этим заболеванием диктуют необходимость улучшения ранней диагностики и повышения эффективности терапии при ЛГ.

Между тем поставить диагноз ЛГ на ранних этапах ее развития чрезвычайно сложно в связи с неспецифичностью клинических симптомов, которые наблюдаются при многих распространенных заболеваниях сердца и легких. Диагностика ЛГ требует комплексного

диагностического подхода с использованием рентгенографических методов, исследования функции внешнего дыхания, компьютерной томографии, эхокардиографии. Наиболее точные результаты дает катетеризация правых отделов сердца. Однако в развитых европейских странах, где перечисленные диагностические методы получили широкое распространение, ситуация в последние годы изменилась и выживаемость пациентов с ЛГ существенно увеличилась, несмотря на то что борьба с этим заболеванием остается одной из труднейших задач кардиологов и врачей-терапевтов. В целом ряде европейских стран в настоящее время созданы специализированные центры диагностики и лечения ЛГ, в которых проводятся научные исследования, осуществляются методологические разработки. Это произошло в том числе благодаря тому, что проблема ЛГ рассматривалась на уровне Европейского общества кардиологов (ESC).

В Украине ситуация гораздо менее оптимистична: в специализированные кардиологические клиники и центры больные из регионов поступают чаще всего с запущенной стадией заболевания, после длительной и безуспешной терапии по поводу других патологий. К сожалению, в нашей стране до недавнего времени проблемам диагностики и лечения ЛГ уделяли незаслуженно мало внимания — считалось, что это достаточно редкое заболевание. Официальные статистические данные о распространенности ЛГ отсутствуют, но наиболее часто украинские врачи диагностируют ЛГ, развивающуюся при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Рецидивирующая окклюзия крупных легочных артерий приводит к развитию тяжелой гипертензии малого круга кровообращения и хронического легочного сердца. Степень тяжести хронической ЛГ при этом зависит от многих факторов: степени лизиса тромба (спонтанного или медикаментозного), рецидивирования ТЭЛА, внутрисосудистого ремоделирования тромбов, выраженности нарушений в микроциркуляторном русле легких.

Сегодня проблема ЛГ активно обсуждается на уровне Ассоциации кардиологов Украины, поэтому вопросам ведения пациентов с этим заболеванием было уделено большое внимание на конференции, прошедшей 5-6 марта на базе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины. Эта тема будет звучать также во время XV Национального конгресса кардиологов Украины, который состоится в сентябре 2014 г. в г. Киеве. Кроме того, планируется повышать уровень образования врачей в области диагностики и лечения ЛГ во время проведения выездных тематических школ в регионах.



В.Н. Коваленко

— На базе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» будет создан специализированный центр для больных с ЛГ. Как будет организована работа этого центра?

— Специализированный центр будет сформирован уже в течение ближайшего месяца. На базе нашего института имеются все возможности для проведения сложных процедур, которые необходимы для диагностики разных форм ЛГ и прогнозирования ее течения: от магнитно-резонансной томографии и УЗИ-методов экспертного класса до катетеризации полостей сердца. У нас работают опытные специалисты, известные кардиологи, которые смогут осуществлять подбор адекватного индивидуализированного лечения для каждого пациента с ЛГ. Кроме того, на базе этого центра будут проводиться научные исследования с целью изучения вопросов этиологии и патогенеза ЛГ, особенностей течения некоторых форм этого заболевания, создания в Украине реестра больных ЛГ.

— Каким образом будет происходить отбор пациентов с ЛГ для направления на лечение в центр на базе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско»?

— В настоящее время наши специалисты разрабатывают специальные критерии для отбора больных в регионах и направления их на консультацию в наш центр. Кроме того, планируется организовать интерактивное общение с ведущими специалистами в режиме онлайн для предварительных консультаций пациентов с ЛГ, во время которого будут согласовываться дальнейшие диагностические и терапевтические мероприятия и при необходимости — сроки госпитализации в центр диагностики и лечения ЛГ.

— Имеются ли в распоряжении врачей украинские рекомендации по диагностике и терапии ЛГ?

— Такие рекомендации уже подготовлены и в ближайшее время будут утверждены официально и приняты к имплементации. До их появления, к сожалению, не работала система по обеспечению преемственности пациентов с ЛГ, начиная с первичного звена здравоохранения и заканчивая специализированными учреждениями — не только кардиологическими, но и кардиохирургическими. Думаю, что благодаря сотрудничеству украинских ученых-кардиологов и практических врачей в скором времени удастся изменить ситуацию к лучшему.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

3

Л.Ф. Коноплева, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Легочная гипертензия — известная или новая проблема в кардиологии?

Согласно определению Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2013) легочная гипертензия (ЛГ) – это гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением давления в легочной артерии (ЛА) более 25 мм рт. ст. и оценивается по данным катетеризации правых отделов сердца.

История изучения ЛГ

Изучение давления в ЛА и гемодинамики малого круга кровообращения длительное время было затруднено в связи с отсутствием возможности измерения давления в ЛА у человека до того момента, когда W. Forssman (1929) впервые в мире не продемонстрировал безопасность катетеризации правой половины сердца, а A. Cournand и D. Richard в 1951 г. использовали методику зондирования Forssman для диагностических целей, за что все трое получили Нобелевскую премию (1956).

Однако широкое внедрение катетеризации сердца и сосудов стало возможным с началом развития сердечно-сосудистой хирургии в 50-е годы прошлого столетия. Усовершенствование катетеров, использование катетеризации, в том числе с рентгеноконтрастным исследованием камер сердца и сосудов, появление метода микрокатетеризации, применение плавающего катетера (H. Swan, W. Ganz, 1970) дало мощный толчок для изучения легочной гемодинамики, а не только для нужд кардиохирургии сердца. Стало возможным изучить показатели давления в ЛА, гемодинамику малого круга кровообращения у здоровых, а также доказать, что при целом ряде заболеваний регистрируется повышение давления в ЛА и сопротивления в сосудах легких.

Внедрение косвенных методов измерения артериального давления (АД) в ЛА, разработка бескровных методов оценки давления в ЛА при помощи метода доплер-эхокардиографии дали возможность изучать заболевания, сопровождающиеся ЛГ, широкому кругу врачей различных специальностей.

Научно-методический подход к изучению проблемы ЛГ стали использовать с 1973 г. когда впервые в г. Женеве (Швейцария) был проведен первый Всемирный симпозиум, что было связано с так называемой эпидемией ЛГ, обусловленной применением в Европе некоторых аноректических препаратов, приведших к смерти многих больных. У умерших были обнаружены симптомы ЛГ. К настоящему времени в мире проведено уже пять таких симпозиумов (последний в г. Ницце в апреле 2013 года), на которых представлены и усовершенствованы классификация ЛГ, методы диагностики с позиций доказательной медицины. Разработан ряд эффективных препаратов, определены их показания для разных форм ЛГ, изучены критерии прогноза. Во многих странах начиная с 70-80-х годов прошлого столетия были организованы научно-методические центры для создания реестра заболеваний, лечебно-консультативной работы, научных исследований. На крупных международных, европейских форумах (кардиологических, пульмонологических) каждый раз пленарные и секционные заседания посвящены этим проблемам.

Эпидемиология ЛГ

ЛГ — тяжелое заболевание, которое часто недооценивают даже кардиологи. Истинные показатели заболеваемости и даже смертности от этой патологии в настоящее время неизвестны. Только в США количество больных ЛГ, по данным Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA, США), оценивается примерно в 100 тыс. человек.

ЛГ — более распространенное заболевание, чем принято предполагать. Во Франции распространенность ЛГ составляет 15 случаев на 1 млн человек (M. Humbert et al., 2006), в Испании — 16 больных на 1 млн, Великобритании — 41-45. Идиопатическая ЛГ встречается чаще других — 6 случаев на 1 млн человек (39,2% всех пациентов с ЛГ). В целом ЛГ, ассоциированная с врожденными пороками сердца, отмечается в 11,3% случаев, часто встречается при синдроме Эйзенменгера, при пороках сердца с ЛГ после хирургической коррекции порока. ЛГ, ассоциированная с системными

заболеваниями соединительной ткани, составляет 10,4% среди всех случаев ЛГ, с ВИЧ-инфекцией — 6,2%. В основном эти данные получены из национальных регистров и результатов клинических исследований.

В настоящее время на базе Александровской больницы г. Киева наблюдаются около 90 больных ЛГ жителей Украины. Из них идиопатическая ЛГ диагностирована у 42 пациентов, тромбоэмболическая — у 10, синдром Эйзенменгера — у 18, ассоциированные со СПИД — у 5, с заболеваниями соединительной ткани — у 6. Естественно, это только небольшая часть больных ЛГ. Многие пациенты попадают к врачам разных специальностей, порою ЛГ не диагностируется вообще. В результате увеличения осведомленности врачей о ЛГ растет и уровень выявляемости заболевания. Создание единого реестра больных ЛГ на базе создаваемого Центра ЛГ при НИИ кардиологии им. Н.Д. Стражеско определит истинную ситуацию с ЛГ в Украине.

Классификация ЛГ

Клинические состояния с наличием ЛГ классифицируются на 5 групп с разнообразными патологическими, патофизиологическими, прогностическими особенностями и подходами к лечебной тактике (табл. 1).

Обновленная клиническая классификация легочной гипертензии (согласно 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2013)

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ).
 - 1.1. Идиопатическая ЛГ.
 - 1.2. Наследственная.
 - 1.2.1. Мутация гена, который кодирует рецепторы морфогенетического протеина костного мозга — BMPR2.
 - 1.2.2. Мутация гена активин рецептороподобной киназы ALK1 и эндолгина (с врожденной геморрагической телеангиоэктазией или без нее) ENG, кавеолина-1 CAV1. KCN.
 - 1.2.3. Неизвестной этиологии.
 - 1.3. ЛГ, ассоциированная с лекарствами или токсинами.
 - 1.4. ЛГ, ассоциированная с:
 - 1.4.1...заболеваниями соединительной ткани.
 - 1.4.2...ВИЧ-инфекцией.

Таблица 1. Гемодинамические определения ЛГ по результатам катетеризации полостей сердца		
Определение	Характеристики	Клинические группы
ЛГ	Среднее ЛАД >25 мм рт. ст.	Все
Прекапиллярная ЛГ	Среднее ЛАД >25 мм рт. ст., ДЗЛА <15 мм рт. ст., СВ нормальный или уменьшен	1. ЛАГ 2. ЛГ, развившаяся вследствие заболеваний легких 3. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 4. ЛГ с неясными или многофакторными механизмами
Посткапиллярная ЛГ	Среднее ЛАД >25 мм рт. ст., ДЗЛА >15 мм рт. ст., СВ нормальный или уменьшен	ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца
Пассивная ЛГ	ГТД <12 мм рт. ст.	
Реактивная (несоразмерная) ЛГ	ГТД >12 мм рт. ст.	
СВ – сердечный выброс, ЛАД – легочное артериальное давление, ДЗЛА – давление заклинивания в ЛА, ГТД – градиент транспульмонального давления (среднее ЛАД – среднее ДЗЛА).		



Л.Ф. Коноплева

- 1.4.3...портальной гипертензией.
 - 1.4.4...врожденными пороками сердца.
 - 1.4.5...шистосомозом.
 - 1.4.6...персистирующей ЛГ новорожденных.
 - 1.4.7...веноокклюзионной болезнью легких и/или гемангиоматозом легочных капилляров.
 2. ЛГ, ассоциированная с поражением левой половины сердца.
 - 2.1. Систолическая дисфункция.
 - 2.2. Диастолическая дисфункция.
 - 2.3. Заболевания клапанов.
 - 2.4. Врожденная/приобретенная обструкция притока/оттока и врожденная кардиомиопатия.
 3. ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких и/или гипоксией.
 - 3.1. При хронической обструктивной болезни легких.
 - 3.2. При интерстициальных болезнях легких.
 - 3.3. При других заболеваниях легких со смешанными обструктивно-рестриктивными причинами.
 - 3.4. ЛГ при нарушениях дыхания во время сна.
 - 3.5. ЛГ при гиповентиляционной патологии альвеол.
 - 3.6. ЛГ при хроническом пребывании на высокогорье.
 - 3.7. ЛГ при пороках развития легких.
 4. Хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия.
 5. ЛГ с неизвестными и/или многофакторными механизмами.
 - 5.1. Гематологические заболевания: хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия.
 - 5.2. Системные заболевания, саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфангиолейомиоматоз.
 - 5.3. Метаболические нарушения: болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы.
 - 5.4. Другие причины: опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастит, хроническая почечная недостаточность, сегментарная ЛГ.
- В настоящее время эксперты и ученые большее внимание уделяют ЛАГ, при которой отмечается тяжелый прогноз заболевания. Разработка современных видов лечения также происходит для этих групп больных, которые не всегда могут быть экстраполированы на другие формы ЛГ.

Для оценки степени ЛГ при всех формах заболевания используются рекомендации ВОЗ (2003) с выделением трех степеней повышения давления в ЛА: легкая — 25-45 мм рт. ст., средняя — 46-65 мм рт. ст., выраженная — более 65 мм рт. ст.

Соответственно функциональным классам (ФК) сердечной недостаточности, с учетом выраженности основных жалоб — одышки, слабости, боли в грудной клетке, пресинкопе, экспертами ВОЗ (1998) была предложена функциональная классификация ЛГ, которая важна для оценки тяжести и прогноза больных ЛАГ, а также для показаний к различным методам лечения и результатов их применения.

Диагностика ЛГ

ЛГ в клиническом отношении определяют как синдром, а не нозологическую форму заболевания, который является общим для всех клинических форм и проявляется одинаковыми клиническими признаками. Этапы диагностики ЛГ:

1. Подозрение на наличие у больного ЛГ:
 - клинические симптомы,
 - физикальное обследование.
2. Верификация диагноза ЛГ:
 - ЭКГ;
 - рентгенография органов грудной клетки;

Продолжение на стр. 22.

Л.Ф. Коноплева, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Легочная гипертензия — известная или новая проблема в кардиологии?

Продолжение. Начало на стр. 21.

- трансторакальная ЭхоКГ;
 - гемодинамические показатели — катетеризация правых отделов сердца, вазореактивный тест.
3. Установление клинического класса ЛГ (соответственно классификации):
- оценка функции внешнего дыхания;
 - вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких;
 - компьютерная томография;
 - ангиопульмонография;
 - общий и биохимический анализы крови, иммунологические исследования, тест на ВИЧ, УЗИ внутренних органов, мозговой натрийуретический гормон.
4. Функциональная способность больных:
- тест с 6-минутной ходьбой;
 - кардиопульмональный тест (пиковое потребление O₂).

Клинические признаки ЛАГ

Тщательно собранный анамнез с учетом факторов окружающей среды, семейного анамнеза, вредных привычек, профессиональных воздействий, связи заболевания с беременностью, родами, оперативными вмешательствами и других является залогом успеха в постановке диагноза ЛГ (табл. 2).

Специфических симптомов для ЛГ нет, либо начальные проявления ЛГ могут быть минимальными, что является причиной поздней диагностики заболевания. Подозрение на ЛГ должно возникнуть при появлении таких общих симптомов, как одышка, общая слабость, утомляемость, снижение работоспособности. Клинические симптомы ЛГ — одышка, слабость, боли в области сердца, головокружения и синкопальные приступы — обусловлены двумя основными причинами: нарушением доставки кислорода к органам и снижением сердечного выброса.

Наиболее постоянной жалобой у больных ЛАГ является одышка инспираторного характера. Чем выше давление в ЛА, тем резче выражена одышка. Приступов удушья не наблюдается. Нередко у пациентов с ЛАГ отмечаются головокружения и синкопе (сердечные обмороки). Как правило, эти состояния возникают при физической нагрузке. Боли в области сердца являются нередкой жалобой при ЛГ. Часто они напоминают типичные боли при стенокардии, однако продолжаются от нескольких минут до нескольких часов и суток, обычно не купируются нитроглицерином, всегда сопровождаются одышкой. Кашель также является частой жалобой больных при ЛГ. Причина кашля — давление на бронхи расширенными и уплотненными легочными артериями. Особенностью такого кашля является его непродуктивность и приступообразный характер, усиление в положении лежа.

При выраженной ЛГ отмечается отставание в массе тела, нередко наблюдается деформация скелета грудной клетки, цианоз, ногти в виде «часовых стекол», пальцы рук и ног в виде «барабанных палочек». При аускультации сердца определяется акцент II тона над ЛА, что считается надежным признаком повышения давления в ЛА (табл. 3).

Фибрилляция предсердий не является характерной для ЛГ. АД при этом имеет склонность к снижению, однако не исключается и сочетание ЛАГ с артериальной гипертензией.

Указанные выше инструментальные методы диагностики дают возможность не только уточнить диагноз ЛГ, ее форму, но и провести дифференциальную диагностику. В связи с этим стоит напомнить о важных отличиях в терминологии, которые не всегда еще различаются практическими врачами. Употребляются следующие термины:

- «Легочная гипертензия» — наиболее широкое понятие. Это повышение среднего давления в ЛА выше 25 мм рт. ст.
- «Легочная артериальная гипертензия» — гипертензия, которая гемодинамически является прекапиллярной, к ней относятся все формы первой группы — ИЛГ, наследственная и ЛГ, ассоциированная с разными заболеваниями.
- «Идиопатическая ЛГ» (по старой, более известной терминологии: первичная ЛГ) — это ЛГ, этиология которой остается неизвестной и отсутствует связь с каким-либо другим заболеванием. Иногда такую патологию называют «болезнь Аэрза» в честь аргентинского

Таблица 2. Примеры формулирования диагнозов и их кодирование	
Диагноз	КОД МКБ-10
ИЛГ II ст. Относительная недостаточность трехстворчатого клапана I ст., II ФК по NYHA	I.27.0 Идиопатическая легочная гипертензия
ИЛГ IV ст. Недостаточность клапана ЛА. Синкопальные состояния. Относительная недостаточность трехстворчатого клапана III ст., IV ФК по NYHA	I.27.0 Идиопатическая легочная гипертензия
ЛАГ III ст., ассоциированная с ВИЧ-инфекцией. Недостаточность трехст. клапана III ст. IV ФК по NYHA. Хронический гепатит С, цитолитический синдром. Пневмоцистная двусторонняя пневмония рецидивирующего характера. Легочная недостаточность (ЛН) II ст. по рестриктивному типу	I27.28 Другие формы вторичной легочной гипертензии
ЛАГ, ассоциированная с ВПС III ст. Открытый артериальный проток. Ушивание протока (2001). Аневризма главного ствола ЛА. Недостаточность клапана ЛА. IV ФК по NYHA	I27.28 Другие формы вторичной легочной гипертензии
Хроническая рецидивирующая ТЭЛА мелких ветвей ЛА. ЛГ III ст. ЛН II ст. по рестриктивному типу. Недостаточность трехстворчатого клапана III ст., IV ФК по NYHA	I27.20 Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
Ревматизм н/фаза. Комбинированный митральный порок сердца, преобладающий митральный стеноз IV ст. ЛГ II ст. Относительная недостаточность трехстворчатого клапана. Постоянная форма фибрилляции предсердий. СН IIA-B по Образцову-Стражеско, IV ФК по NYHA	I05.0 Митральный стеноз ревматический I27.28 Другие формы вторичной легочной гипертензии
ХОЗЛ IV ст., в фазе затухающего обострения. ЛН III ст. по обструктивному типу, вторичный эритроцитоз ЛГ II. Хроническое легочное сердце. Относительная недостаточность трехстворчатого клапана. СН IIA-B по Образцову-Стражеско, III ФК по NYHA	J44 ХОЗЛ I27.28 Другие формы вторичной легочной гипертензии

Таблица 3. Частота клинических признаков ЛГ в развернутой стадии заболевания	
Клинические признаки	Частота в %
Одышка	100
Слабость	90
Головокружение	60
Боль в области сердца	70
Кашель	65
Кровохарканье	34
Изменение голоса	11
Цианоз	32
Малый пульс	96
Пульсация ПЖ в прекардиальной области	86
Расширение границ сердца вправо	72
Акцент II тона над ЛА	100
Шум Грэхема Стилла	28
III-IV тоны	41
Систолический шум трехстворчатой недостаточности	21

врача, который при жизни диагностировал ЛГ у больного. Как впоследствии выяснилось, это был пациент с ЛГ, ассоциированной с сифилитическим поражением легких. Поэтому таким названием перестали пользоваться.

Термин «вторичная легочная гипертензия» также утратил свое значение и по сути заменен на «легочная гипертензия, ассоциированная с...», так как нет убедительных доказательств того, что ассоциированное заболевание является причиной ЛГ, которая при этом наблюдается (например, ЛГ, ассоциированная с ВИЧ). Предполагается прямое влияние ВИЧ через цитокины, эндотелин-1, ростовые факторы, поскольку вирусной ДНК в клетках легочного эндотелия не обнаруживается. Возможно, имеет значение генетическая

предрасположенность, по той причине что ЛАГ развивается только у меньшей части ВИЧ-инфицированных больных. Рассматриваются и другие механизмы.

Осложнения ЛАГ

1. Обострение ЛАГ (легочно-гипертонический криз).
2. Синкопальные состояния.
3. Кровохарканье и легочное кровотечение.
4. Аневризма и разрыв легочной артерии.
5. Недостаточность клапана ЛА.
6. Парез голосовой связки.
7. Недостаточность трехстворчатого клапана.
8. Тромбоз ветвей ЛА.
9. Нарушение ритма и проводимости.
10. Правожелудочковая недостаточность.

Лечение ЛГ

Лечение больных с ЛГ представляет большие трудности. Ситуация несколько изменилась в последние годы благодаря разработке новых лекарственных препаратов, значительному увеличению числа рандомизированных контролируемых исследований. Следует подчеркнуть, что эти препараты разрабатываются в основном для пациентов с ЛАГ, то есть первой группы ЛГ согласно клинической классификации. В рандомизированные исследования по изучению препаратов всегда входят больные с идиопатической ЛГ, как идеальной моделью ЛАГ, а также некоторые ассоциированные ЛАГ (со склеродермией, врожденным пороком сердца). Поэтому полученные результаты и рекомендации не могут быть экстраполированы на другие клинические формы ЛГ.

Цель лечения ЛАГ — уменьшение выраженности симптомов, замедление прогрессирования заболевания, улучшение качества жизни пациентов и увеличение ее продолжительности.

Для всех больных ЛГ актуальны общие рекомендации, соблюдение которых позволяет уменьшить риск возможного ухудшения течения заболевания вследствие влияния внешних факторов. В повседневной жизни пациенты с ЛГ должны избегать условий возникновения таких потенциально опасных симптомов, как выраженная одышка, синкопе, боли в груди. В частности, больным ЛГ следует избегать беременности (класс рекомендаций I, уровень достоверности C), рекомендовать иммунизация против гриппа и пневмококковой инфекции (IIa, C), пациенты нуждаются в психоэмоциональной поддержке (IIa, C). У больных III-IV ФК с насыщением O₂ меньше 60 мм рт. ст. при авиаперелетах необходимо назначать ингаляции кислорода (IIa, C), при плановых операциях вместо общего наркоза должна быть использована эпидуральная анестезия (IIa, C). Пациентам с ЛГ не рекомендуется значительное физическое напряжение, которое приводит к симптомам утомления (III, C). Больным ЛГ противопоказан прием бета-блокаторов, нитратов. Следует избегать длительного приема нестероидных противовоспалительных средств.

Общая терапия

Антикоагулянты. Всем пациентам с идиопатической ЛГ во всех стадиях заболевания показана длительная антикоагулянтная терапия варфарином, что основывается на ряде проспективных и ретроспективных исследований. Варфарин удваивает трехлетнюю выживаемость у этих больных. Стартовая доза варфарина составляет 2,5-5 мг. Дальнейший режим дозирования устанавливается индивидуально под контролем международного нормализованного отношения (МНО) до уровня 2-3. Раннее начало такой терапии у пациентов с идиопатической ЛГ является решающим фактором благоприятного прогноза. Антикоагулянты показаны также больным ЛГ, ассоциированным с системной склеродермией, ТЭЛА. Последние должны принимать антикоагулянты пожизненно при отсутствии противопоказаний. Целевым уровнем при их назначении является МНО 2,5-3,0. Назначение варфарина при синдроме Эйзенменгера не имеет достаточной доказательной базы. При ХОЗЛ антикоагулянты назначают лишь в исключительных случаях. Вместо варфарина пациенты с ЛАГ могут принимать новые пероральные антикоагулянты — ривароксабан, дабигатран. Ингибиторы агрегации тромбоцитов (аспирин, клопидогрель) не нашли пока применения у больных ЛАГ.

В качестве поддерживающего лечения, кроме антикоагулянтов рекомендованы диуретики, дигоксин, ингаляции кислорода (табл. 4).

Таблица 4. Поддерживающее лечение ЛГ

Определение	Класс	Уровень
Мочегонная терапия показана у пациентов с ЛАГ с признаками правожелудочковой ХСН и признаками задержки жидкости.	I	C
Долгосрочные ингаляции кислорода показаны больным ЛГ при РаО₂ менее 8 кПа (60 мм рт. ст.). Рекомендованы низкие концентрации кислорода (2 л/мин).	I	C
Лечение пероральными антикоагулянтами следует рассматривать у пациентов с ИЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ, связанной с использованием аноректиков, для предупреждения тромбозов ЛА.	IIa	C
Лечение дигоксином должно рассматриваться у больных ЛГ, у которых развивается тахисистолическая форма фибрилляции предсердий	IIb	C

Таблица 5. Показания и оценка вазореактивного теста

Положение	Класс	Уровень
Вазореактивное тестирование показано пациентам с ИЛАГ, наследственными ЛАГ и ЛАГ, связанными с аноректиками, используется для выявления больных, которых можно лечить с помощью высоких доз антагонистов кальция	I	C
Положительный ответ на вазореактивный тест определяется как уменьшение среднего ЛАД >10 мм рт. ст. для достижения абсолютного значения среднего ЛАД <40 мм рт. ст. с увеличенным или неизменным СВ	I	C
Вазореактивный тест должен проводиться в специализированных центрах	IIa	C
Вазореактивный тест следует проводить с использованием оксида азота как вазодилататора	IIa	C
Вазореактивное тестирование может проводиться и при других типах ЛАГ	IIa	C
Вазореактивное тестирование может осуществляться с использованием в/в эпипростенола или в/в аденозина	IIa	C
Применение перорального или в/в БКК при остром вазореактивном тестировании не рекомендуется	III	C

Таблица 6. Простагландины для лечения больных ЛГ

Лекарственный препарат	Начальная доза	Оптимальная доза	Класс	Уровень
Илопрост (Вентавис) ингаляционный	2,5 мкг 6-9 раз в сутки	5-10 мкг 6-9 раз в сутки	IIa	B
Илопрост (Вентавис) внутривенный	1 нг/кг/мин	5 нг/кг/мин	IIa	C
Эпопростенол* внутривенный	2-4 нг/кг/мин	20-40 нг/кг/мин	IIa	C
Трепростинил* подкожный/внутривенный	0,625-1,25 нг/кг/ мин	2,5-15 нг/кг/мин	IIa	B

* В Украине не зарегистрированы.

Специфическая терапия

В качестве специфической терапии ЛАГ в настоящее время используются следующие группы препаратов:

- антагонисты кальция;
- простагландины;
- антагонисты эндотелиновых рецепторов;
- ингибиторы фосфодиэстеразы.

Из перечисленных групп препаратов в Украине зарегистрированы и применяются блокаторы кальциевых каналов, простагландины и ингибиторы фосфоэстеразы.

Антагонисты кальция показаны пациентам с ЛАГ с положительным ответом на острый вазореактивный тест (около 10-15% больных с ЛАГ).

Вазореактивный тест. Проведение теста необходимо для выявления так называемых пациентов-«ответчиков», которым может быть показана терапия антагонистами кальция. В качестве вазодилаторов используются вазодилаторы короткого действия — ингаляции оксида азота (NO), илопрост, внутривенное

введение аденозина или простациклина. Все они быстро снижают легочное сосудистое сопротивление, почти не влияя на тонус сосудов большого круга. Результат оценивают по снижению легочного сосудистого сопротивления в ответ на наибольшую дозу, не вызывающую побочных эффектов.

Европейским обществом кардиологов определены критерии для «ответчиков»: снижение систолического давления в легочной артерии должно быть равным 10 мм рт. ст. или более при сохранении или увеличении сердечного индекса. Показания для проведения вазореактивного теста приведены в таблице 5.

Благоприятные клинические и прогностические эффекты антагонистов кальция, применяемых в высоких дозах у больных ЛГ с положительным острым вазореактивным тестом, были показаны в одноцентровых нерандомизированных исследованиях. К числу рекомендованных для лечения ЛГ в настоящее время относятся дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин, нифедипин) и дилтиазем.

Простагландины в настоящее время рассматриваются как перспективная группа препаратов для терапии ЛГ, обладающая вазодилатирующим, антиагрегантным и антипролиферативным действием (табл. 6).

Илопрост (Вентавис) — химически стабильный аналог простаглицина, который можно использовать при ЛАГ как для внутривенного введения, так и в ингаляционной форме посредством небулайзера. Длительность действия илопроста составляет 60-120 мин, в течение суток необходимо провести 6-9 ингаляций через небулайзер. Терапия илопростом эффективна у больных с III-IV ФК ЛГ — при ИЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с диффузными заболеваниями соединительной ткани, действии токсинов, синдроме Эйзенменгера, ХТЭЛГ. Проспективные рандомизированные двойные слепые исследования (AIR и AIR-2), включавшие пациентов с идиопатической ЛГ и хронической посттромбозмембранной ЛГ III-IV ФК, подтвердили клиническую эффективность и хорошую переносимость ингаляций илопроста. Через два года лечения илопростом гемодинамический эффект (снижение давления в ЛА) сохранялся или нарастал.

Силденафил — селективный ингибитор фосфодиэстеразы-5, вызывает снижение легочного сосудистого сопротивления и перегрузки правого желудочка. К настоящему времени уже накоплены данные, демонстрирующие хорошую переносимость и эффективность силденафила у больных с ЛАГ различной этиологии. В клинических исследованиях силденафил применялся в разовых дозах 25-100 мг 2-3 раза в день и вызывал улучшение гемодинамики и толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с ЛГ.

В последнее время предложен новый препарат для лечения ЛАГ, который прошел успешные клинические испытания и готовится к регистрации в Украине. **Риоцигуат** является первым и единственным представителем нового класса соединений — стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Риоцигуат — единственный препарат, который демонстрирует стабильно высокую эффективность при двух разных формах ЛГ: ХТЭЛГ (где операция невозможна или неэффективна) и ЛАГ.

При отсутствии терапевтического эффекта больным показано хирургическое лечение.

Тромбэндартерэктомия. Легочная эндартерэктомия производится пациентам при хронической ТЭЛА и посттромбэмболической ЛГ. У большинства больных регрессируют симптомы, увеличивается переносимость нагрузки, улучшаются гемодинамические показатели и качество жизни. По данным ретроспективного анализа, 5-летняя

выживаемость у этих пациентов достигает 75%. Операционная смертность в лучших медицинских центрах колеблется от 5 до 11%.

Трансплантация легких или комплекса сердце-легкие. Для больных ЛАГ, не отвечающих на лечение, при наличии симптомов СН IV ФК, давления в правом предсердии более 15 мм рт. ст. или сердечном индексе менее 2 л/мин/м², несмотря на 3-месячную внутривенную терапию эпипростенолом, должен рассматриваться вопрос о пересадке легких. Смертность после трансплантации легких при ИЛГ составляет 25%.

Операции трансплантации одного или обоих легких, комплекса сердце-легкие проводятся у пациентов с ИЛАГ. При синдроме Эйзенменгера трансплантация одного или обоих легких может комбинироваться с коррекцией дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки.

Трансплантация комплекса сердце-легкие показана больным с синдромом Эйзенменгера и терминальной стадией сердечной недостаточности кровообращения, в случае сложных пороков сердца, при дефекте межжелудочковой перегородки. После операции пациенты должны получать иммуносупрессивную терапию для профилактики синдрома отторжения.

Имеется опыт оперативного лечения 5 больных с ЛАГ (одному пациенту проведена пересадка комплекса сердца-легкие, четырем — билатеральная пересадка легких) с максимальным сроком более 4 лет. Оперативное лечение проводилось в зарубежных центрах. Есть надежда, что в скором времени такую помощь будут получать больные в Украине.

Прогноз

Прогноз при ЛАГ неблагоприятный. Средняя продолжительность жизни пациентов после установления диагноза ЛАГ в США в период с 1981 по 1985 годы составляла 2,8 года. С тех пор выживаемость улучшилась. Пятилетняя выживаемость больных, принимающих эпипростанол, сейчас составляет 47-55% и более 70% у тех пациентов, у которых был улучшен ФК до I или II. Однако в среднем около 15% больных, получающих современную терапию, все же погибают в течение года.

Предикторы плохого прогноза включают повышенное давление в правом предсердии, низкий сердечный индекс, низкую смешанную венозную сатурацию кислорода, сохранение симптомов III-IV ФК, плохую переносимость физических нагрузок, перикардиальный выпот и повышение уровня мозгового натрийуретического пептида.



ВЕНТАВІС

Специфічна терапія легеневої гіпертензії

- швидка селективна дія^{1,2}
- добра переносимість³
- підвищення толерантності до фізичних навантажень³
- покращення виживаності при тривалій терапії³
- мінімальний ризик міжлікарських взаємодій⁴

ВЕНТАВІС®. Розчин для інгаляцій, ампули по 2 мл № 30. 1 мл розчину містить інспропт триметамолу, що відповідає 10 мг інспропту; 1 ампула з 2 мл розчину для інгаляції містить інспропт триметамолу, що відповідає 20 мг інспропту. *Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація вказана в Інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати в ТОВ «Байер».* **Показання:** Лікування легеневої артеріальної гіпертензії (ПАГ) (група 1 за B003) для покращення комбінованого показника, який складається з толерантності до фізичного навантаження, симптомів (функціональної класи за NYHA) та відсутності клінічного погіршення. За даними клінічних досліджень, доведена ефективність при застосуванні переважно пацієнтам з ідіопатичною або старечовою ПАГ (65 %) NYHA III. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до інспропту або до будь-якого іншого компонента препарату. Саме, при наявній передплаті на тромбоцити може підвищити ризик виникнення

кровотечі (наприклад, петехіальні вирази в стадії загострення, травма, внутрішньочерепний крововилив). Ішемічна хвороба серця тяжкого ступеня або нестабільна стенокардія. Інфаркт міокарда протягом останніх 6 місяців. Демонстрована серцева недостатність за відсутності ретельного лікарського контролю. Тяжкої аритмії. Підозра на застійні явища в легенях. Цереброваскулярні захворювання (в тому числі транзиторна ішемічна атака, інсульт) упродовж останніх 3 місяців. Легенева гіпертензія як наслідок венозної оклюзії. Не пов'язані з легеневою гіпертензією стадії або набуті вади клапанів з вираженими порушеннями функції міокарда. Дітяти вік до 18 років. Висвітлення або період нагрівання грудки. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: дуже часті (частота $\geq 1/10$) – епізоди кровотечі: головний біль; вазодилатація, включаючи гіпотензію; дискомфорт/біль у грудній клітці, кашель, нудота, біль у шлунку/травма. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного

застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 27.11.2013. Відпускається за рецептом.
1. HA Ghofrani et al. Combination Therapy with Oral Sildenafil and Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *Ann Intern Med.* 2002;136:515-522.
2. Langer F et al. Iloprost and selective pulmonary vasodilation. Clinical results of intraoperative and postoperative inhalation of Iloprost. *Anaesthesiol.* 2004 Aug;53(8):753-8.
3. Obchewski H, Hooper M.M., Behr J. et al. Long-term therapy with inhaled Iloprost in patient with Pulmonary Hypertension // *Respir. Med.* – 2010. – Vol. 104. – P. 731-40.
4. Management of Pulmonary Arterial Hypertension With a Focus on Combination Therapies. Raymond L. Benza et al. *J Heart Lung Transplant.* 2007 May;26(5):437-46. Epub 2007 Mar 26.
Інформація про лікарські засоби для рибальності у воднолюбних, призначених для медичної і фармацевтичної промисловості.

TOB «Байер», 04071, м. Київ, вул. Верний Вил, 4-5.
Тел.: (044) 220-33-36; факс: 220-33-01
www.bayer.ua

Bayer HealthCare

**ЕНБРЕЛ працює інакше:
це сприяє довготривалим перевагам в ефективності
при лікуванні Ваших пацієнтів**



**ЕНБРЕЛ – розчинний рецептор ФНП –
імітує дію природних рецепторів ФНП^{1,2}**

**Немає потреби нарощувати дозу
або збільшувати частоту прийому
препарату^{1,2}**

- Розчинний рецептор ФНП
- Зручний спосіб введення

Література: 1. Інструкція до медичного застосування Енбрел.
Реєстраційне посвідчення UA/13011/01/01 від 03.07.2013
2. Scallon R, Cai A, Solowski N, et al. Binding and functional
comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists.
J Pharmcol Exper Ther. 2002;301:418-426



За додатковою інформацією звертатися
у Представництво «Файзер Ейч.
Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні, 03608,
м. Київ, вул. Амосова 12. Тел. (044) 291-60-50



Енбрел® (етанерцепт, рекомбінантний хімерний білок р75Fc) 25 або 50 мг етанерцепта у розчині для ін'єкцій у попередньо-наповненому шприці/ручці у комплекті з розчинником та стерильним комплектом для ін'єкцій №4 у пластиковому контейнері.
Коротка інструкція для медичного застосування.

Покази до застосування. Ревматоїдний артрит: в комбінації з метотрексатом, коли відповідь на базисну терапію недостатня, як монотерапія при непереносимості метотрексата, чи коли тривале лікування метотрексатом не потрібно, також для лікування тяжкого активного та прогресуючого ревматоїдного артрита у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували терапію метотрексатом; поліартрикулярний ювенільний ідеопатичний артрит у дітей та підлітків у віці від 2 років, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість метотрексата; псоріатичний артрит активний та прогресуючий у випадках недостатньої відповіді на базисну терапію; тяжкий активний анкілозуючий спонділіт у випадках недостатньої ефективності традиційної терапії; помірний або тяжкий бляшковий псоріаз з протипоказами та непереносимістю іншої системної терапії або якщо це лікування було неефективним; лікування хронічного тяжкого бляшкового псоріазу у дітей та підлітків у віці від 6 років, у яких при використанні інших методів системної терапії або фототерапії не було досягнуто достатнього контролю над перебігом захворювання або спостерігалась непереносимість такого лікування. **Спосіб застосування та дози:** препарат вводять підшкірно, перед застосуванням нагріти до кімнатної температури (залишити при кімнатній температурі на 10-15 хвиль). Рекомендована доза 25 мг два рази в тиждень або 50 мг один раз в тиждень. При бляшковому псоріазі аналогічно, або альтернативно можна застосовувати 50 мг два рази в тиждень не більше 12 тижнів. При поліартрикулярному ювенільному ідеопатичному артриті у віці від 2 років доза 0,4 мг/кг маси тіла (максимальна разова доза 25 мг) два рази в тиждень. При бляшковому псоріазі у дітей від 6 років доза 0,8 мг/кг (максимальна разова доза 50 мг) один раз в тиждень не більше 24 тижнів. **Протипокази:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Сепсис або ризик виникнення сепсису. Активні інфекційні процеси, включаючи хронічні або локалізовані інфекції. **Побічна дія:** Інфекції, алергічні реакції, зуд, реакції у місці введення. **Особливості застосування:** з обережністю у пацієнтів з рецидивуючими або хронічними інфекціями, при гепатітах В та С, злоякісних новоутвореннях та гематологічних порушеннях в анамнезі, неможна починати лікування при активному туберкульозі, неможна застосовувати живі вакцини одночасно з лікуванням. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** сумісне застосування з анакірою, абатацептом та сульфалазіном не рекомендується. Не слід змішувати Енбрел з іншими лікарськими засобами. **Фармакологічні властивості:** Етанерцепт – хімерний білок рецептора фактора некрозу опухолі людини та р75Fc, отриманий по технології рекомбінантної ДНК методом генної інженерії. **Категорія відпуску:** По рецепту.

Реєстраційне свідоцтво № UA/13011/01/01 від 03.07.2013

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику.
Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією.

С. Гарсез, Дж. Деменгот, Э. Бенито-Гарсия, Португалия

Иммуногенность анти-ФНО терапии при иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях: систематический обзор литературы с метаанализом

Биологические препараты – ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), такие как инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт, эффективны при лечении ревматоидного артрита (РА), спондилоартрита (СпА), псориаза (Пс) и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) – болезни Крона и неспецифического язвенного колита. Однако в некоторых ситуациях лечение ингибиторами ФНО оказывается неэффективным. В исследованиях последних лет изучалась проблема иммуногенности препаратов – механизма, который может обуславливать отсутствие ответа на терапию и являться причиной безуспешного лечения. Иммуногенность – это способность терапевтических протеинов, полученных с помощью биотехнологических методов, генерировать антитела против самих себя.

Европейское агентство по лекарственным препаратам (ЕМА) и Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) рассматривают оценку иммуногенности как обязательное условие для одобрения применения биологических препаратов. Однако результаты клинических исследований могут не отображать истинную иммуногенность препаратов, которая индуцируется при долгосрочном лечении.

Количественное определение антител, образующихся к биологическим препаратам, является непростой задачей, и его выполняют с помощью различных тестовых наборов.

Нами проведен систематический обзор и метаанализ с целью оценки влияния антител против препаратов (АПП) на терапевтический ответ, а также влияния иммуносупрессивной терапии на частоту выявления АПП. 17 исследований, вошедших в метаанализ оценивались количественно. Еще пять дополнительных исследований были оценены исключительно качественным образом.

Чтобы оценить влияние АПП на эффективность лечения, были проанализированы показатели 865 пациентов (540 с РА, 132 со СпА, 58 с Пс, 130 с ВЗК) из 12 обсервационных проспективных когортных исследований; пять дополнительных исследований были описаны качественно.

Результаты

В целом определяемые с помощью тестовых наборов АПП снижали частоту терапевтического ответа на препарат на 68% (ОР=0,32; 95% ДИ=0,22-0,48). Наблюдалась существенная гетерогенность между исследованиями. Тщательное изучение подгрупп пациентов показало, что в тех исследованиях, где доля больных, получавших иммуносупрессанты (% ИС), составила <67%, выявляемые АПП ассоциировались со снижением терапевтического ответа на 78% (ОР=0,22; 95% ДИ=0,12-0,39). А в исследованиях, где показатель % ИС был ≥67%, величина ослабления эффекта ответа на препарат была снижена до 59% (ОР=0,41; 95% ДИ=0,27-0,62).

Одновариантный метарегрессионный анализ выявил, что доля пациентов, получавших сопутствующее лечение МТК (% МТК), являлась существенным модификатором влияния АПП на терапевтический ответ. При анализе в подгруппах было выявлено, что в тех исследованиях, где показатель % МТК составил <74%, наличие АПП снижало терапевтический ответ на 77% (ОР=0,23; 95% ДИ=0,15-0,36), тогда как в исследованиях, где показатель % МТК был ≥74%, величина ослабления эффективности лечения биологическим препаратом была снижена до 68% (ОР=0,32; 95% ДИ=0,22-0,48).

Одновариантный метарегрессионный анализ также продемонстрировал, что первичный диагноз (РА по сравнению с другими) и начальные более высокие дозы биологических препаратов являются существенными модификаторами влияния АПП на терапевтический ответ.

АПП не оказывали влияния на эффективность биологической терапии у пациентов, которым была увеличена доза блокаторов ФНО.

Исследования с этанерцептом не анализировались количественно, так как они не соответствовали критериям включения в этот анализ и/или антитела против этанерцепта не выявлялись. Три исследования с использованием этанерцепта описаны качественно. Антитела против этанерцепта не были выявлены как при использовании теста Bridging ELISA,

так и жидкофазного радиоиммунотеста у 332 пациентов с РА и 53 больных с анкилозирующим спондилитом, которые получали лечение препаратом в дозе 25 мг два раза в неделю или 50 мг один раз в неделю. Отсутствие антител против этанерцепта также наблюдалось через 3 мес после отмены терапии.

Нами было найдено два дополнительных исследования, которые проводились у пациентов с псориазом, но они не могли быть включены в метаанализ вследствие отсутствия необходимых данных. В одном из этих исследований больные с псориазом и определяемыми АПП, которые получали инфликсимаб, имели более обширную площадь поражения псориазом и более высокие показатели индекса тяжести заболевания по сравнению с пациентами, у которых не были выявлены такие антитела. В другом исследовании выявлено, что у больных с положительным тестом на АПП отмечались существенно худшие показатели активности заболевания (DAS28) через 12 мес терапии адалимумабом по сравнению с участниками, у которых отсутствовали АПП.

Чтобы оценить влияние применения иммуносупрессантов на частоту выявления АПП, количественно были проанализированы показатели 936 пациентов из 12 исследований (376 – с РА, 94 – с СпА, 29 – с Пс, 437 – с ВЗК).

Метотрексат (диапазон дозы: 7,5-25 мг/нед) был основным иммуносупрессантом, использовавшимся у больных с РА.

Сопутствующее применение иммуносупрессантов снижало частоту выявления АПП на 64% (ОР=0,36; 95% ДИ=0,23-0,55) при использовании для выявления АПП радиоиммунотестов. Однако, когда использовались методы ELISA, частота выявления АПП была снижена до 37% (ОР=0,63; 95% ДИ=0,42-0,67).

Не было возможности оценить потенциальные различия относительно выявления АПП между метотрексатом и азатиоприном/меркаптопурином вследствие ограниченного числа данных.

Обсуждение

Иммуногенность снижает выраженность терапевтического ответа на применение блокаторов ФНО, и этот эффект может ослабляться посредством применения иммуносупрессантов. Выявляемые АПП снижают ответ на блокаторы ФНО в некоторых случаях до 80%. Это противоречит тому, что описано в большинстве рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых иммуногенность рассматривается как незначительная проблема. АПП могут снижать эффективность биологических препаратов, конкурируя с эндогенным лигандом (нейтрализующие антитела) и/или через формирование иммунных комплексов, которые ускоряют выведение препарата, снижая его биодоступность. Антиидиотипические антитела представляют собой наиболее важный компонент иммунного ответа организма при применении инфликсимаба и адалимумаба. Выявление АПП является технически сложной задачей, и выбор тестового набора может влиять на результаты. В большинстве исследований, которые были включены в наш анализ, использовались два независимые, но подобные радиоиммунные тесты, которые характеризуются более высокой специфичностью, чем тесты ELISA. Радиоиммунные тесты менее чувствительны по сравнению с тестом ELISA, который был основным методом, использовавшимся в РКИ. Возможно, это объясняет противоречивые данные исследований. Полагаем, что данная

проблема остается недооцененной: не все применяемые тесты способствуют выявлению АПП, и это касается даже радиоиммунных тестов.

Несмотря на то что в очень небольшом количестве опубликованных исследований сообщалось об антителах против этанерцепта, все исследования продемонстрировали транзиторные низкие титры, которые не оказывали влияния на терапевтический ответ. Это позволяет предположить наличие «связывающих антител» либо ложноположительных результатов, поскольку в этих исследованиях использовались методы ELISA низкой специфичности.

Этанерцепт назначается значительно чаще по сравнению с другими биологическими препаратами, вероятно, это создает большую интерференцию препарата при определении АПП. Однако отсутствие антител против этанерцепта было подтверждено по прошествии нескольких месяцев после отмены терапии. Отсутствие клинически значимой иммуногенности у этанерцепта согласуется с результатами исследований, в которых показано более высокое «выживание» препарата по сравнению с инфликсимабом или адалимумабом.

В дальнейшем необходимо идентифицировать факторы, которые способны модулировать клиническое влияние иммуногенности. Удалось установить, что сопутствующее применение иммуносупрессанта ослабляет влияние АПП на эффективность терапии биологическим препаратом (особенно это касается метотрексата). Однако точный механизм остается неизвестным. Было продемонстрировано, что сопутствующее применение метотрексата эффективно в плане снижения иммуногенности биологических препаратов, что выражалось в снижении частоты выявления АПП или увеличении времени до их выявления.

Важным моментом является временная точка оценки АПП. В нашем метаанализе в большинстве включенных исследований АПП оценивались через 12 мес, была продемонстрирована более низкая частота выявления АПП у пациентов, получающих сопутствующую иммуносупрессию. Это снижение было более явным при использовании радиоиммунных тестов по сравнению с методом ELISA (снижение 64% по сравнению с 34%), что может объясняться повышенной специфичностью и меньшей интерференцией препарата при использовании радиоиммунных тестов.

Эти результаты вызывают большой интерес, поскольку они свидетельствуют предположительно о благоприятном влиянии сопутствующего применения иммуносупрессантов при таких заболеваниях, как СпА. И это влияние реализуется посредством модулирования иммуногенности, повышения «выживания» препарата и эффективности лечения. Недавнее исследование у пациентов с АС не продемонстрировало влияния метотрексата на фармакокинетику инфликсимаба. Инфликсимаб назначается более часто и в более высоких дозах при АС по сравнению с РА, что может создавать интерференцию препарата и ложноотрицательные результаты, если для выявления АПП используются тестовые наборы с высокой чувствительностью к препарату. Это исследование было ограничено 18 нед терапии инфликсимабом, а для некоторых пациентов этот срок может быть слишком коротким для полного развития иммуногенности. Необходимо провести РКИ с более продолжительным периодом наблюдения в динамике, чтобы продемонстрировать положительный эффект иммуносупрессанта/метотрексата у этих больных.

Целесообразно также проведение дополнительных исследований для выяснения, обладают ли другие иммуносупрессивные препараты таким эффектом и влияет ли доза и запланированная схема на терапевтический ответ в зависимости от частоты выявления АПП.

В некоторых исследованиях было выявлено, что начальные более высокие дозы инфликсимаба или адалимумаба являются менее иммуногенными. Четко не известно, является ли это истинным эффектом или просто ограничением теста относительно выявления АПП при высокой концентрации препарата. Не удалось сделать каких-либо выводов и в нашем метаанализе, поскольку в исследованиях, в которых использовались более высокие дозы биологических препаратов, вовлекались лишь пациенты с СпА, Пс и ВЗК, и эти исследования также характеризовались более низкой частотой применения сопутствующего лечения иммуносупрессантами. Кроме того, ограниченное число исследований и их клиническая гетерогенность также не позволяют сделать убедительных выводов. Несмотря на высокую стоимость биологических препаратов, было бы очень важно узнать, будут ли их более высокие индукционные дозы снижать иммуногенность. Полученные результаты могли бы способствовать улучшению соотношения «стоимость-эффективность» при долгосрочном лечении.

Некоторые авторы сообщают, что эскалация дозы биологических препаратов снижает частоту выявления АПП. Однако в других сообщениях показано, что такой подход может на самом деле стимулировать иммунный ответ с серьезными последствиями – побочными эффектами или тяжелыми тромбоэмболическими событиями. В нашем распоряжении – ограниченное количество данных. И необходимо проведение дополнительных исследований, чтобы дать четкий ответ на этот вопрос, поскольку эскалация дозы часто применяется в клинической практике в случае неадекватного ответа на лечение. Считаю, что увеличение дозы биологических препаратов может быть рискованным, поскольку в настоящее время отсутствуют критерии, с помощью которых можно было бы идентифицировать пациентов с высоким риском неблагоприятных реакций при таком подходе.

Наше исследование ограничено тем, что популяция больных, оценка наличия антител и определения терапевтического ответа не стандартизированы в различных исследованиях. Однако была предпринята попытка скорректировать эти источники гетерогенности в совокупном анализе. Мощност мета-регрессионного анализа имеет ограничения вследствие относительно небольшого числа исследований и неточности методик измерения. На полученные результаты в большой мере влияли показатели пациентов с РА, и хотя была исключена существенная модификация размера эффекта самим заболеванием, обобщения должны делаться осторожно.

Это первый системный обзор и метаанализ, выполненные относительно иммуногенности блокаторов ФНО. Наше исследование поддерживает идею о том, что иммуногенность препарата должна учитываться в клинической практике, когда биологические препараты применяются на протяжении длительного периода. Наша работа также является исследовательской, поскольку мы попытались идентифицировать факторы, способные воздействовать на клиническое влияние иммуногенности препарата. Наше исследование способствовало получению определенных доказательств того, что нежелательная иммуногенность биологических препаратов может быть модулирована. Сегодня увеличивается количество доказательств, которые демонстрируют, что мониторинг иммуногенности может нам лучше понять гетерогенность терапевтических ответов и может стать перспективным инструментом для оптимизации и индивидуализации использования биологических препаратов.

Список литературы находится в редакции.

По материалам статьи:

Garces S., Demengeot J., Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2013; 72 (12): 1947-55.

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.

WUKEN80314015



Г. Боннер, Парк-клиника г. Бад-Кройцингена, Германия; Дж.Л. Бакрис, Многопрофильный центр по артериальной гипертензии Американского общества гипертензии, Чикагский медицинский университет, Д. Сика, кафедра нефрологии Университета Содружества Виргинии, г. Ричмонд, В.Б. Уайт, кафедра кардиоваскулярной медицины Медицинского колледжа SUNNY, г. Нью-Йорк, А. Перез, К. Као, А. Хэндли, С. Купфер, Центр по глобальным исследованиям и разработкам Takeda, г. Дирфилд, США

Сравнительная антигипертензивная эффективность блокатора рецепторов ангиотензина азилсартана медоксомила и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента рамиприла

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из важнейших факторов кардиоваскулярного риска, распространенность которой остается высокой (Европа – 44,2%, Северная Америка – 27,6%). Неконтролируемая АГ ассоциируется с повышенным риском инфаркта миокарда, инсульта, системного атеросклероза, деменции и почечной недостаточности. Высокое артериальное давление (АД) во всем мире является ведущим фактором риска смерти, и количество летальных исходов, обусловленных АГ, составляет 7,5 млн случаев ежегодно. Эффективная терапия АГ обеспечивает значительное снижение частоты сопутствующих заболеваний и смертности. В международных руководствах по АГ указывается, что целевой уровень АД должен составлять <140/90 мм рт. ст. Несмотря на наличие разнообразной фармакотерапии и хорошо разработанных способов модификации образа жизни, АГ остается недостаточно контролируемой. Так, в исследовании EUROASPIRE III только треть пациентов сохраняли долгосрочный контроль АД.

В настоящее время для клинического применения доступен широкий спектр эффективных антигипертензивных препаратов, однако большинство из них ассоциируются с дозозимитирующими побочными эффектами, что не позволяет их применять в более высоких дозах, которые могут быть необходимыми для оптимального снижения АД. Например, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) эффективно снижают АД путем подавления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); тем не менее значимым побочным эффектом этих препаратов является кашель, а в более редких случаях может развиваться ангионевротический отек. Чтобы достичь лучшего контроля АД и улучшить приверженность пациента к лечению, необходимо назначать более сильный и одновременно хорошо переносимый препарат. По сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) обладают сопоставимой или более высокой эффективностью, но при этом значительно лучше переносятся. В эпидемиологических исследованиях было продемонстрировано, что, несмотря на наличие препаратов с мощным АД-снижающим действием, потребность в более эффективных средствах для лечения АГ сохраняется.

Азилсартан медоксомил – пролекарство, которое во время абсорбции в желудочно-кишечном тракте под действием гидролиза быстро превращается в азилсартан, обладающий высокой аффинностью к рецепторам ангиотензина II 1 типа. Биодоступность препарата составляет около 60% и не зависит от приема пищи; период полувыведения – в среднем 11 ч. При изучении азилсартана и азилсартана медоксомила какие-либо лекарственные взаимодействия не отмечены.

Целью настоящего исследования было сравнить эффективность, безопасность и переносимость азилсартана медоксомила 40 и 80 мг и рамиприла 10 мг, назначаемых 1 раз в сутки. Доза рамиприла 10 мг/сут является наиболее широко используемой и одновременно максимальной дозой, одобренной в Европе.

Материалы и методы

Этические моменты

Исследование соответствовало принципам Международной конференции по гармонизации, Надлежащей клинической практики, Хельсинской декларации, текущим Рекомендациям по клиническим испытаниям продуктов медицинского назначения для лечения гипертензии Комитета по медицинским продуктам для применения у человека (СНМР) Европейского агентства по лекарственным препаратам (ЕМА), а также всем национальным и локальным регуляторным требованиям. Протокол исследования был одобрен всеми соответствующими этическими комитетами до включения пациентов.

Перед началом всех процедур, связанных с исследованием, пациенты предоставляли письменное информированное согласие. Пациенты, принимающие антигипертензивные препараты, должны были добровольно отказаться от их приема на момент скрининга. Исследование зарегистрировано в ClinicalTrials.gov под номером NCT00760214.

Дизайн исследования

Настоящее рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование III фазы было спланировано для оценки эффективности и безопасности азилсартана медоксомила 40 и 80 мг в сравнении с рамиприлом 10 мг 1 раз в сутки у пациентов с АГ 1-2 ст. после 24 нед терапии. Исследование включало такие периоды: 3-4-недельный период «вымывания» принимаемых ранее препаратов (совпадал с 2-недельным вводным периодом приема плацебо), 24-недельный период двойной слепой терапии и 1-недельный период наблюдения. Пациентов, соответствующих критериям включения, рандомизировали на три группы для получения азилсартана медоксомила 20 мг с титрацией до 40 мг 1 раз в сутки, азилсартана медоксомила 20 мг с титрацией до 80 мг 1 раз в сутки или рамиприла 2,5 мг 1 раз в сутки с титрацией до 10 мг. Титрация до целевых доз осуществлялась в первые 2 нед, затем лечение продолжалось еще 22 нед. Для оценки конечных точек эффективности и безопасности пациентов обследовали исходно и через 2, 4, 8, 12, 16, 20 и 24 нед после рандомизации. Во время каждого визита определяли офисное систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД). АД измеряли в положении сидя, перед приемом очередной дозы препарата. Амбулаторный мониторинг АД (АМАД) проводили исходно и по окончании 24 нед терапии. Во время 1-недельного периода наблюдения необходимые данные получали от пациентов по телефону.

Пациенты

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 18 лет и старше с АГ (офисное САД 150–180 мм рт. ст.), не имеющих значимых отклонений лабораторных показателей. Критериями исключения были офисное САД >180 мм рт. ст. или ДАД >114 мм рт. ст. на момент рандомизации; тяжелое заболевание почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации – рСКФ – <30 мл/мин/1,73 м²); недавно перенесенное (за последние 6 мес) значимое кардиоваскулярное событие или вмешательство; значимые дефекты сердечной проводимости; стеноз аортального клапана; применение антигипертензивных препаратов или других лекарств, способных влиять на АД; рак в анамнезе (кроме случаев ремиссии не менее 5 лет); сахарный диабет 1 типа или неадекватно контролируемый диабет 2 типа (гликозилированный гемоглобин >8,0%); гиперкалиемия (калий сыворотки выше верхней границы нормы –

5,5 ммоль/л); работа в ночные смены. Кроме того, не включали в исследование беременных и кормящих грудью женщин, а также пациенток детородного возраста, не использовавших контрацепцию.

Процедуры

Офисное АД измеряли трехкратно на недоминантной руке после 5-минутного отдыха в положении сидя, используя полуавтоматический цифровой АД-рекордер (Omron HEM 705-CP). По возможности офисное АД определяли примерно через 24 ч после приема последней дозы препарата и перед какими-либо манипуляциями, в частности до венопункции.

АМАД проводили в первый день до рандомизации и в конце 24-недельного периода терапии с использованием аппарата Spacelabs Medical Model 90207. На протяжении лечения АМАД начинали сразу после назначения исследуемых препаратов; АД измеряли с интервалом 15 мин днем (6.00–22.00) и каждые 20 мин ночью (22.00–6.00). Критериями адекватности АМАД были: продолжительность мониторинга не менее 24 ч; количество считываний ≥80% от ожидаемого за 24-часовой период; количество непоследовательных 60-минутных интервалов с <1 валидным считыванием АД – не более 2 в сутки; отсутствие последовательных 60-минутных интервалов с <1 валидным считыванием АД.

Безопасность оценивалась по данным физикального обследования и определения витальных функций и массы тела, по частоте неблагоприятных событий (НС), результатам клинико-лабораторных и электрокардиографического исследований. Лабораторные показатели анализировали в центральной лаборатории. НС определяли как развитие нового или усугубление ранее существующего нежелательного медицинского состояния. Тяжелым считали НС, которое привело к смерти или несло острую угрозу для жизни,

требовало госпитализации, стало причиной стойкой нетрудоспособности, подвергло опасности пациента или потребовало медицинского вмешательства.

Статистические методы

Первичной конечной точкой было изменение офисного САД, измеренного в положении сидя, после 24 нед терапии по сравнению с исходным показателем, которое оценивалось с помощью модели ковариационного анализа. Модель включала лечение как фиксированный эффект и исходное офисное САД как ковариату. Рассчитывали средние эффекты терапии и разницу в эффективности лечения (в том числе значения р и двухстороннего 95% доверительного интервала). Ошибку первого рода, равную 0,05, проверяли с помощью пошаговой процедуры, в которой к следующему шагу переходили только после достижения статистической цели предыдущего шага с границей, как минимум не уступающей эффективности, 1,5 мм рт. ст.: шаг 1 – проверка как минимум не уступающей эффективности азилсартана медоксомила 80 мг vs рамиприла; шаг 2 – проверка более высокой эффективности азилсартана медоксомила 80 мг vs рамиприла; шаг 3 – проверка как минимум не уступающей эффективности азилсартана медоксомила 40 мг vs рамиприла; шаг 2 – проверка более высокой эффективности азилсартана медоксомила 40 мг vs рамиприла. Аналогичные статистические методы применяли и для вторичных конечных точек. Последние включали изменение после 24 нед по сравнению с исходными показателями офисного ДАД, измеренного в положении сидя, данных АМАД, а также частоту ответа АД, определенную как процент пациентов, которые достигли офисного САД <140 мм рт. ст. и/или его снижения на ≥20 мм рт. ст. по сравнению с исходным, офисного ДАД <110 и/или его снижения на ≥10 мм рт. ст. по сравнению с исходным либо обоих целевых показателей – САД и ДАД.

В анализ первичной и вторичных конечных точек включали всех рандомизированных пациентов (ITT-популяция) при условии наличия исходных данных и по крайней мере одного измерения в последующем. Пропущенные данные по первичной и вторичным конечным точкам заменяли предшествующими доступными данными (метод LOCF).

Таблица 1. Демографические и исходные характеристики

Характеристики	Азилсартан медоксомил 40 мг	Азилсартан медоксомил 80 мг	Рамиприл 10 мг
Пациенты, n	295	294	295
Мужчины, %	53,9	53,7	49,5
Возраст, годы	56,9±11,5	56,8±11,3	56,8±10,5
ИМТ, кг/м2	29,6±4,8	29,5±4,7	29,5±4,6
Офисное САД, мм рт. ст.	160,7±7,3	161,4±7,7	161,2±8,5
Офисное ДАД, мм рт. ст.	94,7±9,5	95,6±8,7	94,5±8,9
Среднее САД при 24-ч АМАД, мм рт. ст.	140,7±1,0	139,5±1,0	141,0±1,0
Среднее ДАД при 24-ч АМАД, мм рт. ст.	86,4±0,8	86,0±0,7	86,7±0,8
Среднее дневное САД при 24-ч АМАД, мм рт. ст.	143,5±12,7	142,3±13,5	143,4±11,6
Среднее дневное ДАД при 24-ч АМАД, мм рт. ст.	89,2±9,6	88,0±10,0	88,8±10,1
Среднее ночное САД при 24-ч АМАД, мм рт. ст.	128,9±14,7	126,4±14,4	128,0±12,8
Среднее ночное ДАД при 24-ч АМАД, мм рт. ст.	75,5±11,1	74,0±9,9	74,9±10,7

Примечание: статистически значимые различия между группами отсутствовали.

Согласно расчетам размер выборки по 270 пациентов в каждой группе позволит с силой не менее 90% определить разницу в САД 4,75 мм рт. ст. между группами азилсартана медоксомила и рамиприла, используя двусторонний t-тест и двусторонний уровень значимости 0,05 при стандартном отклонении 14,5 мм рт. ст. и выбывании 20% пациентов.

Результаты Пациенты

В целом 1229 пациентов прошли скрининг в 106 клинических центрах Европы и России, и 1089 больных были включены во вводный период приема плацебо). Из этих 1089 пациентов 884 соответствовали критериям включения и были рандомизированы в одну из трех групп для получения азилсартана медоксомила 40 мг (n=295), азилсартана медоксомила 80 мг (n=294) или рамиприла 10 мг (n=295). Полностью 24-недельный период двойной слепой терапии завершили 784 больных — 265 (89,8%), 264 (89,8%) и 255 (86,1%) пациентов в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг и рамиприла 10 мг соответственно. Демографические и исходные клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1. По всем параметрам группы статистически не различались. Почти половину больных представили мужчины. Средний возраст пациентов составил 56,9±11,1 лет, средний индекс массы тела — 29,5±4,7 кг/м². За исключением 4 больных, пациенты были представителями европеоидной расы.

По средним показателям офисного и амбулаторного САД и ДАД группы исходно не различались (табл. 1). Различия по медицинскому анамнезу также отсутствовали. Сахарный диабет 2 типа имел место у 7,5-12,6% пациентов, и 11% больных на момент проведения исследования имели значимую кардиальную патологию. Последней чаще всего выступали атеросклероз коронарных артерий, стенокардия и ишемия миокарда.

Препаратами, наиболее часто принимаемыми до включения в исследования, были антигипертензивные средства: 47,7% пациентов получали ингибиторы РААС, 19,2% — бета-блокаторы, 14,2% — диуретики и 13,0% — блокаторы кальциевых каналов. По сопутствующим препаратам, которые пациенты принимали на момент включения, группы терапии не различались; чаще всего такими препаратами были гиполлипидемические средства (15,1%), ацетилсалициловая кислота (14,1%), противодиабетические агенты (6,4%), препараты для лечения кислотозависимых заболеваний (5,3%) и тиреоидные гормоны (5,3%).

Офисное АД

После 24 нед терапии офисное САД, измеренное в положении сидя перед приемом очередной дозы исследуемого препарата, значительно снизилось во всех группах (табл. 2). Изменения по сравнению с исходными показателями в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг были выражены значительно сильнее (-20,6±0,95 и -21,2±0,95 мм рт. ст. соответственно), чем в группе рамиприла 10 мг (-12,2±0,95 мм рт. ст.) (табл. 2). Разница между пациентами, получавшими азилсартан медоксомил, и больными, которые принимали рамиприл, составила -8,4 мм рт. ст. для азилсартана медоксомила 40 мг и -9,0 мм рт. ст. для азилсартана медоксомила 80 мг (для обоих сравнений p<0,001). Изменение офисного ДАД, измеренного в положении сидя перед приемом очередной дозы исследуемого препарата, составило -10,2±0,55 мм рт. ст. в группе азилсартана медоксомила 40 мг, -10,5±0,55 мм рт. ст. — в группе азилсартана медоксомила 80 мг и -4,9±0,56 мм рт. ст. — в группе рамиприла 10 мг (табл. 2). Разница между группами азилсартана медоксомила и рамиприла составила -5,3 и -5,7 мм рт. ст. для азилсартана медоксомила 40 и 80 мг соответственно (в обоих случаях p<0,001). Большая часть снижения

САД и ДАД достигалась через 4 нед терапии, т. е. всего после 2 нед приема максимальной дозы в каждой группе, и в последующем практически не изменялись до конца периода лечения (рис. 1).

Амбулаторное АД

В таблице 2 приведены исходные показатели амбулаторного АД и их изменение после 24 нед терапии. Азилсартан медоксомил в дозах 40 и 80 мг снижал амбулаторные САД и ДАД значительно сильнее, чем рамиприл 10 мг, во всех временных интервалах АМАД, включая среднесуточное, среднее дневное и среднее утреннее (перед приемом очередной дозы) АД. Почасовая динамика амбулаторных значений САД показана на рисунке 2. Азилсартан медоксомил 40 и 80 мг снижал амбулаторное САД в значительно большей степени, чем рамиприл 10 мг, в каждом часе 24-часового междозового интервала.

Частота ответа

Процентные значения пациентов, достигших критериев ответа САД и ДАД, приведены в таблице 3. Разница между группами азилсартана медоксомила и рамиприла была высокодостоверной (p<0,001). После 24 нед терапии офисного АД <140/90 мм рт. ст. и/или снижения АД на ≥20/10 мм рт. ст. по сравнению с исходными значениями достигло значительно большее количество пациентов в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг по сравнению с группой рамиприла 10 мг (54,0 и 3,6% vs 33,8% соответственно; p<0,001).

Анализ подгрупп

Как и в общей популяции исследования, анализ подгрупп, сформированных в зависимости от исходных клинических характеристик, таких как пол, возраст, индекс массы тела, офисное САД и рСКФ, показал достоверно более выраженное снижение АД при лечении азилсартаном медоксомилом 40 или 80 мг по сравнению с рамиприлом (рис. 3).

Переносимость и безопасность

Из 884 рандомизированных пациентов по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата получили 880 больных, из них НС наблюдались у 40,1%. Частота НС была одинаковой в группах азилсартана медоксомила 40 мг и рамиприла 10 мг и несколько выше

Таблица 2. Исходное АД, изменения офисного САД/ДАД и АД, измеренного при АМАД, после 24 нед терапии						
Средний показатель (стандартное отклонение)	Азилсартан медоксомил 40 мг		Азилсартан медоксомил 80 мг		Рамиприл 10 мг	
	САД	ДАД	САД	ДАД	САД	ДАД
Исходное офисное АД	160,9±0,5	94,8±0,5	161,5±0,5	95,7±0,5	161,4±0,5	94,6±0,5
Изменение исходного АД через 24 нед	-20,6±0,9	-10,2±0,6	-21,2±0,9	-10,5±0,6	-12,2±0,9	-4,9±0,6
Исходное 24-ч АД, измеренное при АМАД						
среднесуточное	140,7±1,0	86,4±0,8	139,5±1,0	86,0±0,7	141,0±1,0	86,7±0,8
среднее дневное (06.00-22.00 ч)	-12,7±1,0	-8,0±0,7	-12,3±1,0	-8,3±0,6	-7,8±1,0	-5,3±0,7
среднее ночное (00.00-06.00 ч)	-12,6±1,0	-8,2±0,7	-12,4±1,0	-8,5±0,7	-8,1±1,1	-5,6±0,7
среднее дневное (06.00-22.00 ч)	-12,8±1,1	-7,4±0,8	-12,7±1,1	-8,2±0,8	-6,9±1,1	-4,4±0,8
среднее через 22.00-24.00 после приема последней дозы	-15,6±1,2	-10,2±0,9	-14,9±1,2	-9,9±0,9	-6,7±1,2	-4,5±0,9

Примечание: при сравнении азилсартана медоксомила и рамиприла все различия статистически значимы (p<0,05).

Таблица 3. Показатели ответа после 24 нед терапии			
	Азилсартан медоксомил 40 мг	Азилсартан медоксомил 80 мг	Рамиприл 10 мг
Пациенты, n	291	289	290
Ответ САД ^a , n (%)	174 (59,8)*	166 (57,4)*	113 (39,0)
Ответ ДАД ^b , n (%)	220 (75,6)*	215 (74,4)*	159 (54,8)
Ответ САД и ДАД ^c , n (%)	157 (54,0)*	155 (53,6)*	98 (33,8)

^a Достижение офисного САД <140 мм рт. ст. или снижение на ≥20 мм рт. ст. от исходного после 24 нед терапии.
^b Достижение клинического ДАД <90 мм рт. ст. или снижение на ≥10 мм рт. ст. от исходного после 24 нед терапии.
^c Достижение клинического САД <140 мм рт. ст. и/или снижение на ≥20 мм рт. ст. от исходного после 24 нед терапии плюс достижение клинического ДАД <90 мм рт. ст. и/или снижение на ≥10 мм рт. ст. от исходного после 24 нед терапии.
* p<0,001 по сравнению с рамиприлом.

в группе азилсартана медоксомила 80 мг; каких-либо указаний на зависимость типа тяжелых НС от дозы азилсартана получено не было (табл. 4). В группе рамиприла 10 мг наблюдалась более высокая частота кашля, в группах азилсартана медоксомила чаще встречались головокружение и гипотензия (табл. 4).

НС, ставшие причиной досрочного выхода из исследования, в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг отмечались реже, чем в группе рамиприла 10 мг (2,4 и 3,1% vs 4,8% соответственно). Летальные исходы ни в одной из групп не регистрировались.

Клинически значимое повышение сывороточных уровней калия, натрия и мочевой кислоты при лечении азилсартаном медоксомилом 40 и 80 мг наблюдалось чаще, чем в случае приема рамиприла (калий >6,0 ммоль/л: 2,8 и 3,8 vs 1,7% соответственно; натрий >150 ммоль/л: 2,8 и 2,1 vs 1,0% соответственно; мочевая кислота >506 мкмоль/л у женщин и >625 мкмоль/л у мужчин: 4,1 и 3,5 vs 0,7% соответственно). Частота стойкого повышения креатинина ≥30% от исходных значений и выше

Продолжение на стр. 28.

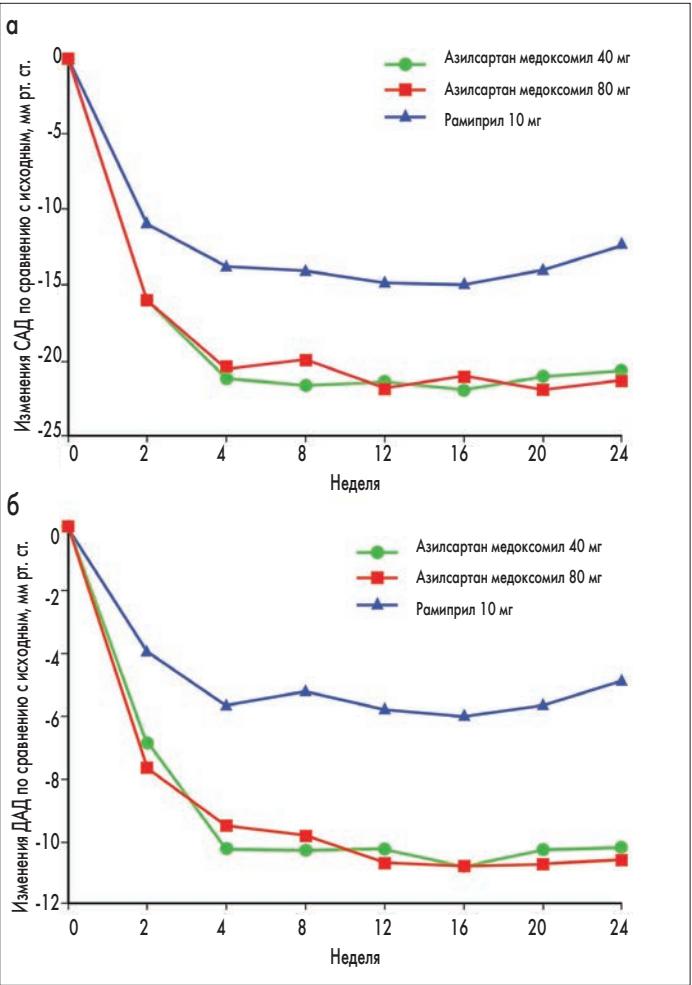


Рис. 1. Изменения офисного (а) САД и (б) ДАД в динамике лечения. Различия между группами азилсартана медоксомила и рамиприла после 24 нед терапии высокодостоверны для САД и ДАД (p<0,001)

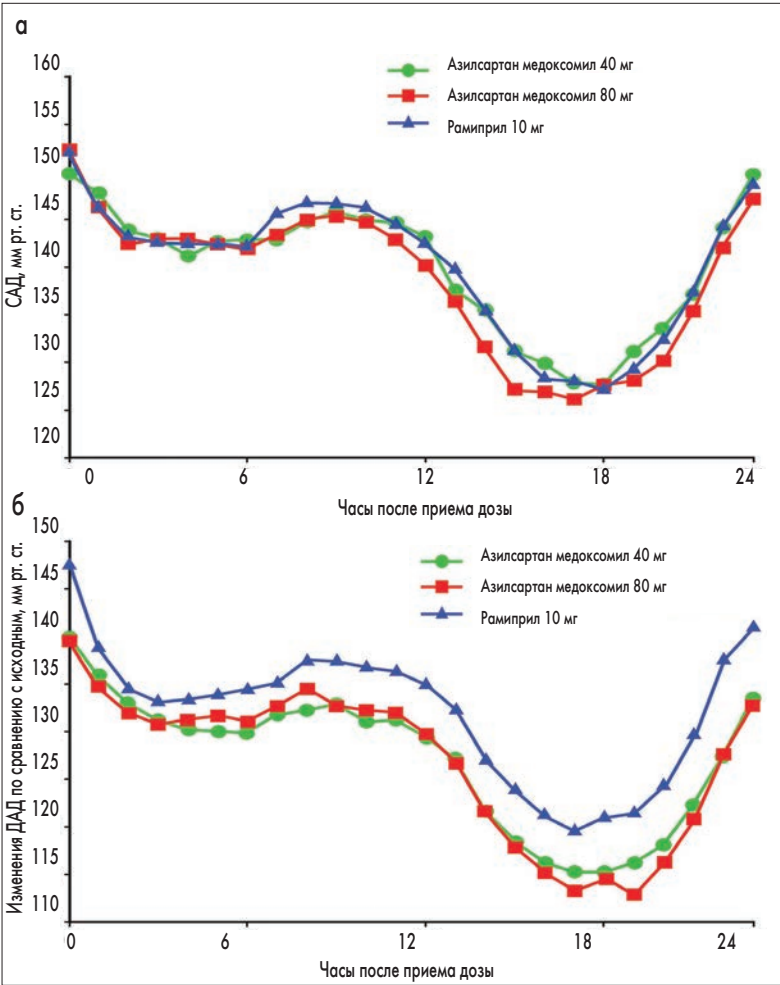


Рис. 2. Почасовые показатели САД исходно (а) и после 24 нед терапии азилсартаном медоксомилом 40 или 80 мг либо рамиприлом 10 мг (б)

Г. Боннер, Парк-клиника г. Бад-Кроцингена, Германия; Дж.Л. Бакрис, Многопрофильный центр по артериальной гипертензии Американского общества гипертензии, Чикагский медицинский университет, Д. Сика, кафедра нефрологии Университета содружества Виргинии, г. Ричмонд, В.Б. Уайт, кафедра кардиоваскулярной медицины Медицинского колледжа SUNNY, г. Нью-Йорк, А. Перез, К. Као, А. Хэндли, С. Купфер, Центр по глобальным исследованиям и разработкам Takeda, г. Дирфилд, США

Сравнительная антигипертензивная эффективность блокатора рецепторов ангиотензина азилсартана медоксомила и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента рамиприла

Продолжение. Начало на стр. 26.

верхней границы нормы была низкой во всех группах (0,7 и 0,3% в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг соответственно; случаи в группе рамиприла не регистрировались). Случаи стойкого повышения креатинина $\geq 50\%$ от исходных значений и выше верхней границы нормы, а также случаи стойкого повышения креатинина сыворотки, послужившего причиной отмены исследуемого препарата, не наблюдались ни в одной группе.

Обсуждение

Высокая антигипертензивная эффективность блокады РААС при помощи ИАПФ или БРА является доказанным фактом. Препараты, подавляющие биологическую активность ангиотензина II, обеспечивают выраженное снижение АД и мощную защиту от повреждения органов-мишеней, а также могут оказывать благоприятные метаболические эффекты, в частности отсрочивать развитие сахарного диабета 2 типа. В клинических исследованиях, таких как HOPE и LIFE, лечение ИАПФ или БРА значимо снижало риск кардиоваскулярной смерти, инфаркта миокарда и инсульта, а также частоту новых случаев сахарного диабета. В исследовании ONTARGET было продемонстрировано, что у у пациентов группы высокого риска с АГ или диабетом терапия БРА (телмисартан) обеспечивает такую же эффективность в снижении риска значимых кардиоваскулярных событий, как и терапия ИАПФ (рамиприл), но при этом лучше переносится, реже вызывая кашель и ангионевротический отек. Очень хорошая переносимость БРА как класса реализуется в высокой приверженности пациентов

к лечению по сравнению с другими классами антигипертензивных средств. Тем не менее на сегодня сохраняется потребность в новых препаратах, у которых более высокая АД-снижающая эффективность будет достигаться не в ущерб переносимости.

Азилсартан медоксомил — новый представитель БРА, отличающийся максимальной антигипертензивной эффективностью в своем классе и при этом имеющий переносимость, сравнимую с плацебо. В настоящем исследовании азилсартан медоксомил

сравнивался с рамиприлом в отношении АД-снижающей эффективности, безопасности и переносимости. ИАПФ рамиприл был выбран в качестве препарата сравнения, потому что имеет доказанную эффективность в лечении АГ, снижении кардиоваскулярного риска и поражения органов-мишеней, а также хорошо изученный профиль безопасности. Доза рамиприла 10 мг была выбрана на том основании, что она наиболее часто используется в клинике и является максимальной одобренной дозой в Европе.

В настоящем исследовании участвовали пациенты с неосложненной АГ 1-2 ст. с такими же исходными характеристиками в отношении пола, возраста и сопутствующих заболеваний, как и у среднестатистических больных АГ. Обе дозы азилсартана медоксомила превосходили рамиприл в снижении офисного и амбулаторного САД и ДАД, существенных различий между дозами 40 и 80 мг обнаружено не было. Более высокая антигипертензивная эффективность азилсартана медоксомила реализовалась в лучшую степень контроля АД и лучшую частоту ответа. Преимущество азилсартана медоксомила над рамиприлом в снижении АД проявлялось во всех подгруппах пациентов.

В исследовании также оценивали безопасность и переносимость азилсартана медоксомила в терапевтическом диапазоне доз на протяжении 6-месячного периода терапии и по сравнению с хорошо изученным антигипертензивным препаратом рамиприлом. Профиль безопасности азилсартана медоксомила в настоящем исследовании был сопоставим с таковым рамиприла, при этом в группе азилсартана медоксомила реже наблюдался кашель и несколько чаще — головокружение и гипотензия (последняя, вероятно, связана с более высокой антигипертензивной эффективностью азилсартана медоксомила). Пациентов, досрочно прервавших лечение вследствие побочных эффектов, в группе рамиприла было в 2 раза больше, чем в группе азилсартана медоксомила (n=14, или 4,8%, vs n=7, или 2,4%, соответственно). Случаи стойкого повышения креатинина сыворотки встречались редко.

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что азилсартан в дозах 40 и 80 мг значительно эффективнее рамиприла 10 мг, принимаемых 1 раз в сутки, снижает офисное и амбулаторное САД и ДАД. Плато снижения АД достигалось после 4 нед терапии и затем поддерживалось на протяжении всего 24-недельного периода лечения, что подтверждает стабильность антигипертензивного действия азилсартана медоксомила. Более выраженное снижение АД в группах азилсартана медоксомила позволило большему количеству пациентов достичь целевых цифр АД. Общий профиль безопасности азилсартана медоксомила в дозах 40 и 80 мг был сопоставим с таковым рамиприла при меньшей частоте досрочного прекращения терапии вследствие побочных эффектов. Высокая антигипертензивная эффективность и благоприятный профиль безопасности азилсартана медоксомила могут обеспечить лучшую приверженность пациентов к долгосрочной терапии и оптимальный контроль АД у большего количества больных.

Список литературы находится в редакции.

Источник: 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 Aug; 27 (8): 479-486.

Перевод с англ. Алексея Терещенко



Таблица 4. Неблагоприятные события, наблюдавшиеся у $\geq 2\%$ пациентов любой группы терапии			
Неблагоприятное событие	Азилсартан медоксомил 40 мг	Азилсартан медоксомил 80 мг	Рамиприл 10 мг
	n=294	n=293	n=293
Любое НС	112 (38,1)	128 (43,7)	113 (38,6)
НС, связанное с исследуемым препаратом	37 (12,6)	39 (13,3)	41 (14,0)
НС, послужившее причиной досрочного прекращения терапии	7 (2,4)	9 (3,1)	14 (4,8)
Тяжелые НС	8 (2,7)	12 (4,1)	6 (2,0)
Летальный исход	0	0	0
НС, наблюдавшиеся у $\geq 2\%$ пациентов любой группы терапии			
Назофарингит	19 (6,5)	13 (4,4)	17 (5,8)
Головная боль	12 (4,1)	10 (3,4)	14 (4,8)
Кашель	3 (1,0)	4 (1,4)	24 (8,2)
Повышение активности креатинкиназы в крови	6 (2,0)	9 (3,1)	4 (1,4)
Головокружение	8 (2,7)	7 (2,4)	4 (1,4)
Боль в спине	5 (1,7)	11 (3,8)	2 (0,7)
Состояние оглушенности	7 (2,4)	4 (1,4)	1 (0,3)
Гипотензия	4 (1,4)	6 (2,0)	2 (0,7)
Повышение активности γ -глутамилтрансферазы	7 (2,4)	1 (0,3)	3 (1,0)
Примечание: данные представлены в виде n (%).			
* Определенно, вероятно или возможно связанные (указывалось исследователем).			
† Случаи прерывания или прекращения терапии; в эту категорию включали всех пациентов, которые не приняли исследуемый препарат хотя бы раз.			

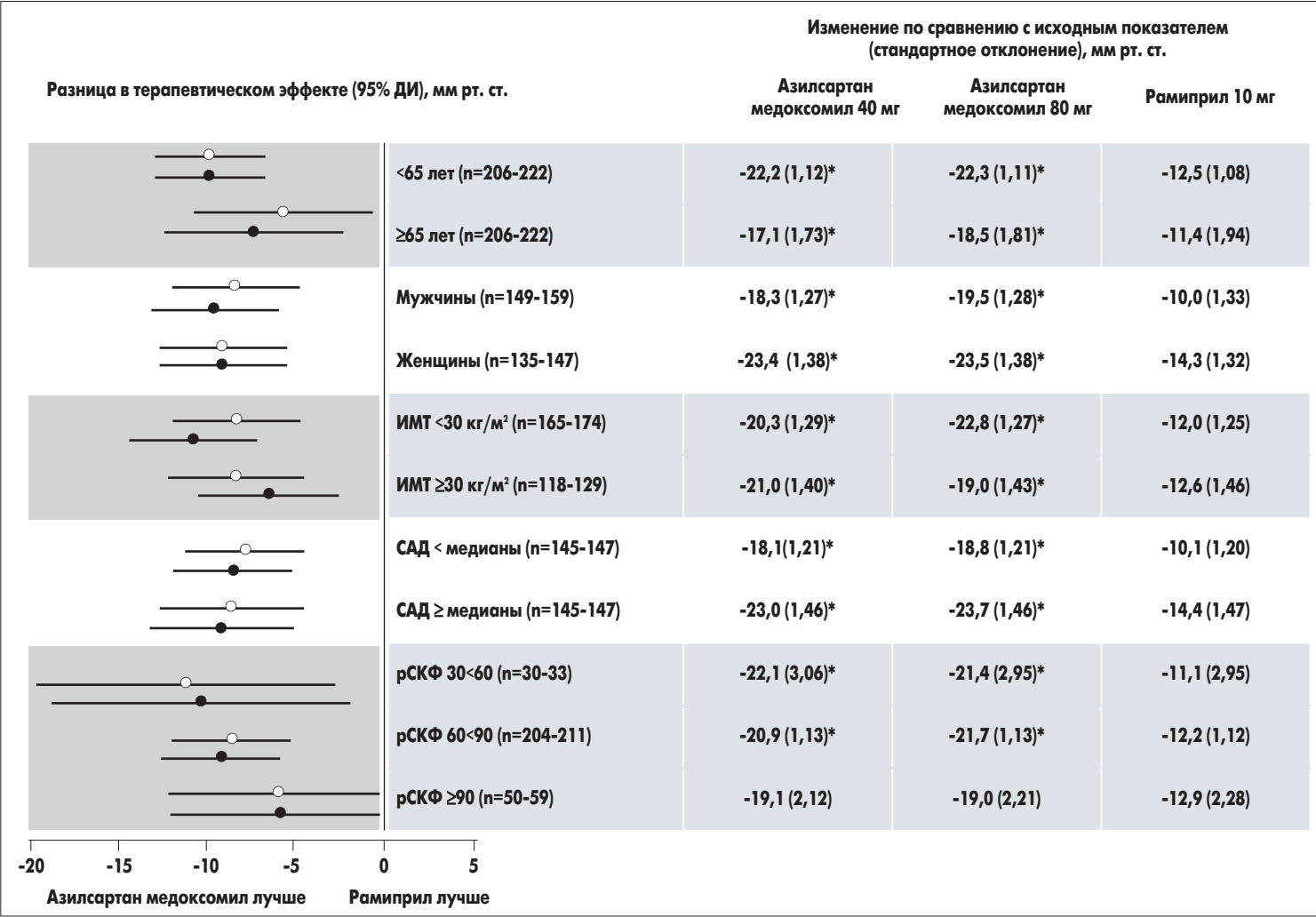


Рис. 3. Светлые кружки – различия в показателях САД, измеренного в клинике в положении сидя, между группами азилсартана медоксомила 40 мг и рамиприла. Темные кружки – различия в показателях САД, измеренного в клинике в положении сидя, между группами азилсартана медоксомила 80 мг и рамиприла. Среднее офисное САД составляло 160,3 мм рт. ст. Исходные показатели рСКФ выражены в мл/мин/1,73 м²

* p<0,05 по сравнению с рамиприлом

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

Инфекционный миокардит — взгляд на проблему изнутри

Миокардит – поражение сердечной мышцы воспалительного характера, обусловленное непосредственным или опосредованным через иммунные механизмы воздействием целого ряда факторов и ассоциированное с нарушениями механической и электрической функции сердца (В.Н. Коваленко, 2008). Истинная распространенность миокардита неизвестна.

В последние годы во многих странах мира отмечается высокая заболеваемость миокардитом. По данным Y.W. Mason (2003), миокардиты составляют 20-30% всех некоронарогенных заболеваний миокарда. Клинически миокардит диагностируется у 1-15% лиц, страдающих вирусной инфекцией. 25-50% ВИЧ-инфицированных заболевают миокардитом. По данным патологоанатомов, воспалительное поражение миокарда выявляется в 4-10% случаев вскрытий у лиц молодого и среднего возраста. Согласно информации ВОЗ поражение сердечной мышцы на фоне заражения вирусами наблюдается при инфицировании:

- вирусом Коксаки А – 2,9% случаев;
- вирусом гриппа А – 1,4% случаев;
- вирусом гриппа В – 1,2% случаев;
- вирусом парагриппа – 1,7% случаев;
- аденовирусами – 1,0% случаев.

Всего известно около 20 кардиотропных вирусов. В 70% случаев выявляют инфекционный миокардит вирусной этиологии, в остальных – бактериальной. Вирусный миокардит протекает тяжелее бактериального. У 20% больных обнаруживается вирусно-бактериальная ассоциация, характерная для тяжелой формы миокардита (А.М. Василенко, Ю.В. Павлова, 2010). Персистенция вируса в миокарде при остром миокардите длится до 2-3 недель, однако без полной эрадикации вирусов они могут длительно существовать в нем и способствовать рецидиву миокардита.

Что касается роли наследственной предрасположенности, то обнаружены антикардиальные аутоантитела у здоровых родственников больных, перенесших миокардит и дилатационную кардиомиопатию (ДКМП). Около 90% людей имеют маркеры кардиотропных вирусов без поражения сердца.

Среди бактерий – возбудителей миокардита чаще всего встречаются хламидии, стрептококки и стафилококки (рис. 1).

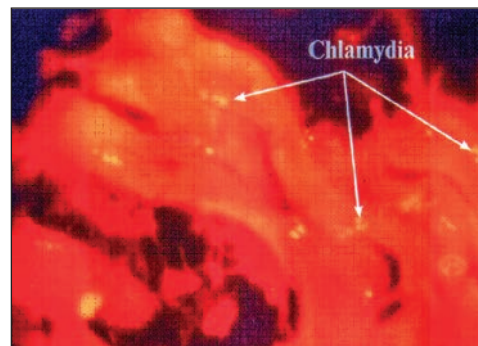


Рис. 1. Люминесцентная микроскопия препарата миокарда правого желудочка больного

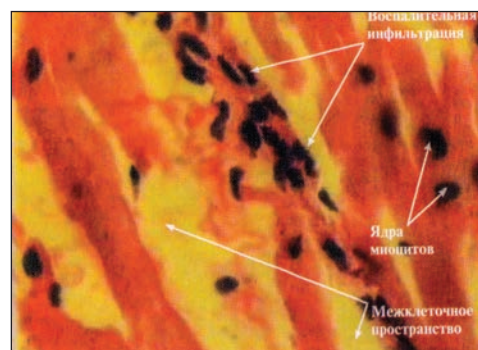


Рис. 2. Воспалительная инфильтрация кардиомиоцитов

Персистенция микроорганизмов в миокарде ассоциируется с более тяжелым течением заболевания.

Мы провели вирусологическое и бактериологическое исследование у 100 пациентов с инфекционным миокардитом. Результаты исследования свидетельствуют о том, что среднетяжелая и тяжелая формы миокардита ассоциируются с вирусной инфекцией: вирус гриппа А – 10%, вирус простого герпеса – 18%, цитомегаловирус – 12%, вирус гепатита С – 5%, вирус иммунодефицита человека – 2%, вирус Эпштейна-Барр – 1%. У 20% больных была выявлена вирусно-бактериальная ассоциация. При легкой форме миокардита доминировала бактериальная инфекция: хламидии, стрептококки, стафилококки.

Не существует специфических симптомов, характерных только для инфекционного миокардита. Однако появление таких кардиальных симптомов, как кардиалгия, одышка, аритмия, отеки нижних конечностей на фоне инфекционного заболевания, уже дает основание врачу заподозрить инфекционный миокардит.

Клинические проявления инфекционного миокардита включают следующие симптомы:

- кардиалгия – от кратковременных ноющих болей в области сердца до стенокардии при тяжелой форме миокардита, обусловленной коронаритом;
- воспалительный симптом – субфебрилитет, реже фебрильная температура, недомогание и др.;
- симптом повреждения миокарда – нарушение ритма сердца, нарушение проводимости, нарушение реполяризации, повышение уровня АСТ, ЛДГ, тропонинов;
- симптомы сердечной недостаточности (СН) – от диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) до снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ до 30%, отечный синдром.

Основные механизмы патогенеза:

- повреждение миокарда вирусами (прямое цитотоксическое действие вируса);
- воспалительная инфильтрация кардиомиоцитов, развитие интерстициального фиброза, а затем – склероза (рис. 2-4);
- системные аутоиммунные и иммунокомплексные реакции;
- развитие микроаневризм, что является одной из причин желудочковых аритмий;

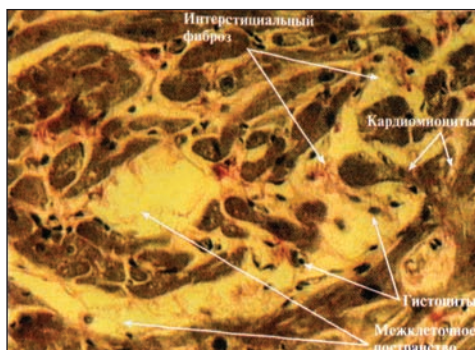


Рис. 3. Интерстициальный фиброз

• опосредованное влияние токсинов на сердечную мышцу (дифтерия, микоплазма, стафилококки, стрептококки и др.).

На сегодняшний день золотым стандартом диагностики миокардитов является эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) с использованием Далласских критериев в сочетании с иммуногистохимическими данными, полимеразная цепная реакция и магнитно-резонансная томография (научное заявление Американской коллегии кардиологов/Европейского кардиологического общества, 2007; доклад рабочей группы по миокардиту и заболеваниям перикарда Европейского общества кардиологов, 2013).

Учитывая ограниченную доступность точных инвазивных методов диагностики структурных изменений миокарда в реальной кардиологической практике, специалисты нашей клиники используют ультразвуковой метод диагностики – эходенситометрию, которая позволяет определить плотность миокарда. Данные эходенситометрии свидетельствуют о том, что у больных с очаговым и диффузным миокардитом определяется повышение эхо-плотности миокарда как проявление кардиофиброза разной степени выраженности. Показатель эхо-плотности в норме равен 7-11 единицам, при очаговом миокардите повышается до 20 единиц, при диффузном – до 30. Дополнительно для объективизации диагноза используется интегральный показатель острого воспалительного ответа – ИПОВО (Инф. лист № 15, 2011). ИПОВО рассчитывается по суммарной балльной оценке острофазовых показателей воспаления (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный протеин, ревматоидный фактор, фибриноген, АСЛ-О, циркулирующие иммунные комплексы, α_2 -глобулины).

Ретроспективный анализ историй болезни пациентов с миокардитом предоставил количественную характеристику основных клинических проявлений инфекционного миокардита:

- боли в области сердца (94%), сердцебиение (68%);
- тахикардия (93%);
- одышка (98%);
- ослабление I тона над верхушкой сердца (69%);
- систолический шум над верхушкой (71%);
- увеличение размеров сердца (59%);
- артериальная гипотония (52%);
- недостаточность кровообращения (71%);

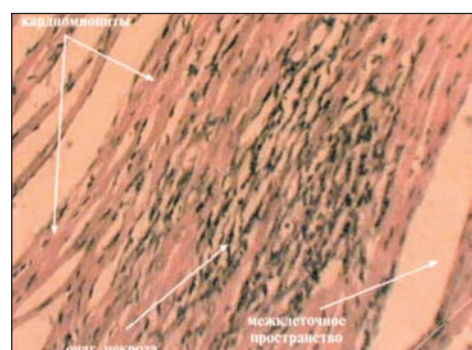


Рис. 4. Очаги некроза



Г.В. Дзяк



А.М. Василенко

- различные нарушения ритма и проводимости сердца (100%).

Впервые появившаяся пароксизмальная или персистирующая фибрилляция предсердий у больных с подозрением на миокардит является дополнительным опорным тестом для верификации диагноза.

В дебюте заболевания пациенты чаще всего жалуются на быструю утомляемость, одышку, сердцебиение, перебои в работе и боли в области сердца, реже – субфебрильную температуру тела.

У всех пациентов с миокардитом были выявлены изменения на ЭКГ, выраженность которых зависела от тяжести миокардита. При очаговом миокардите легкого течения чаще регистрировали синусовую тахикардию, суправентрикулярную и желудочковую экстрасистолию, АВ-блокаду I ст., реже – снижение вольтажа зубцов ЭКГ, нарушение процессов реполяризации в миокарде. При тяжелой форме миокардита часто выявляли низкий вольтаж зубцов ЭКГ во всех отведениях, нарушение реполяризации, АВ-блокаду II-III ст. У 6% больных с тяжелой формой диффузного миокардита регистрировали инфарктоподобные изменения на ЭКГ.

Следует упомянуть, что появление комплекса QS на ЭКГ – это всегда некроз в миокарде, но не всегда инфаркт миокарда (ИМ). У больных с миокардитом появление комплекса QS на ЭКГ обусловлено некрозом, миолизом мышечных волокон миокарда под воздействием кининов (брадикинин и др.).

Отличительные особенности инфарктоподобных изменений на ЭКГ у больных с диффузным миокардитом по сравнению с таковыми у больных с ИМ:

- отсутствие характерной для ИМ динамики ЭКГ;
- исчезновение указанных изменений без признаков рубцевания;
- возможное появление новых инфарктоподобных изменений в других отведениях.

В диагностике миокардита используют диагностические критерии, предложенные NYHA (1998) (табл. 1), а также рабочей группой по миокардиту и заболеваниям перикарда Европейского общества кардиологов (2013).

Наш клинический опыт позволяет дополнить и детализировать критерии диагностики миокардита.

1. Наличие хронологической связи заболевания с острой носоглоточной инфекцией, обострением хронического тонзиллита.

2. Преимущественное возникновение заболевания у лиц молодого и среднего возраста.

Продолжение на стр. 30.

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

Инфекционный миокардит — взгляд на проблему изнутри

Продолжение. Начало на стр. 29.

- 3. Постепенное развитие заболевания, без выраженных изменений лабораторных тестов воспалительного ответа.
- 4. Выраженные жалобы кардиального характера. Боли в области сердца, перебои в его работе, сердцебиение, одышка, резистентные к действию нитратов и анальгетиков.
- 5. Впервые возникшие признаки быстро прогрессирующей СН.
- 6. Слабая выраженность лабораторных показателей активности воспалительного процесса даже при наличии выраженного кардита.
- 7. Отсутствие полиартрита.
- 8. Изменения на ЭхоКГ: увеличение полостей сердца, гипокинезия, акинезия стенок сердца, снижение фракции выброса у больных с диффузным миокардитом, выпот в перикарде.
- 9. Выраженные нарушения ритма сердца и/или проводимости по данным ЭКГ.

Наличие выпота в перикарде помогает верифицировать диагноз миокардита.

Когда необходимо заподозрить миокардит:

- I. При появлении у больного на фоне инфекционного, аллергического или atopического заболевания либо через 2-3 недели после него патологических нарушений ритма сердца и/или проводимости.
- II. При появлении у больного, перенесшего инфекционное или аллергическое заболевание, признаков СН, особенно быстро прогрессирующей.
- III. Если у больного имеется симптоматика, указанная в I и II пунктах, то диагноз миокардита становится вероятным.
- IV. При появлении у больного тахикардии, аритмии и/или СН неясного генеза в случае исключения ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни.

Не характерно для миокардита:

- острое начало болезни;
- отсутствие жалоб кардиального характера;
- полиартрит;
- лабораторные данные, свидетельствующие о высокой воспалительной активности;
- нормальная ЭКГ.

Критерии исключения миокардита:

- отсутствие маркеров воспалительного и инфекционного процессов;
- отсутствие данных о наличии иммунного или аутоиммунного процессов;

- наличие фонового заболевания, которое обуславливает миокардиодистрофию (дегенерация миокарда).

Дифференциальную диагностику следует проводить с:

- ДКМП (у больных с тяжелой формой диффузного миокардита, декомпенсационный вариант). Считаем, что диагноз ДКМП следует устанавливать только после исключения диффузного миокардита;
- острым ИМ (у больных с тяжелой формой диффузного миокардита, при наличии болевого синдрома и признаков СН);
- нейроциркуляторной дистонией — НЦД (у больных с легкой формой очагового миокардита);
- перипортальной кардиомиопатией (у беременных и после родов, чаще вторичных).

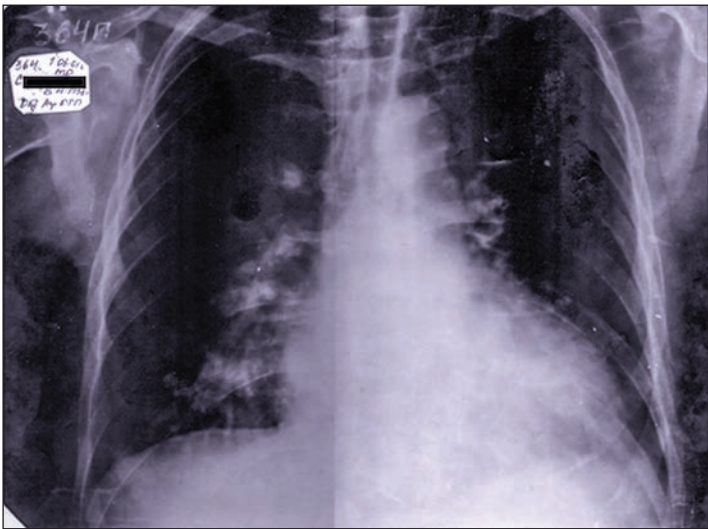


Рис. 5. Больной С. Рентгенографическая картина при диффузном миокардите до лечения

Дифференциальная диагностика диффузного инфекционного миокардита с ДКМП (табл. 2)

Общие симптомы:

- клинические симптомы СН II-IV функционального класса (ФК);
- увеличение размеров и полостей сердца;
- гипо- и/или акинезия стенок сердца;
- снижение ФВ ЛЖ <45%;
- повышение эхо-плотности миокарда >11 ед.

Для ДКМП, в отличие от инфекционного миокардита, не характерны гистологические признаки воспалительного процесса в миокарде при ЭМБ.

Таблица 1. Диагностические критерии миокардита (НУНА, 1998)	
Большие критерии	Малые критерии
Перенесенная инфекция или аллергия	Лабораторные подтверждения перенесенного вирусного заболевания (положительные реакции нейтрализации, РТГА и РСК)
Застойная сердечная недостаточность	Тахикардия
Полная АВ-блокада с синдромом Морганьи-Адамса-Стокса	Ослабление I тона
Патологические изменения ЭКГ	Ритм галопа
Повышение активности миокардиальных ферментов в сыворотке крови	Результаты субмиокардиальной биопсии

Таблица 2. Дифференциальная диагностика диффузного инфекционного миокардита с ДКМП		
Миокардит	Признак	ДКМП
ДА	Связь с инфекцией	НЕТ
ДА	Субфебрилитет	НЕТ
ДА	Интегральный показатель острого воспалительного ответа (ИПОВО)	НЕТ
ДА	Положительная динамика клиники СН, ЭКГ, ЭхоКГ, эхо-плотности миокарда, ИПОВО, уменьшение кардиоторакального индекса	НЕТ

Обязательным методом исследования для дифференциальной диагностики миокардита и ДКМП является рентгенография органов грудной клетки с определением кардиоторакального индекса до и после лечения. В отличие от гипертрофической кардиомиопатии при миокардите в случае успешного лечения отмечается уменьшение размеров сердца (рис. 5, 6).

Дифференциальная диагностика диффузного инфекционного миокардита (псевдокоронарная форма) с ИБС (табл. 3)

Общие симптомы:

- возраст >50 лет;
- загрудинные боли;
- инфарктоподобные изменения на ЭКГ;
- гипо- и/или акинезия стенок сердца;
- повышение кардиомаркеров;
- увеличение размеров (полостей) сердца;
- положительный эффект нитратов.

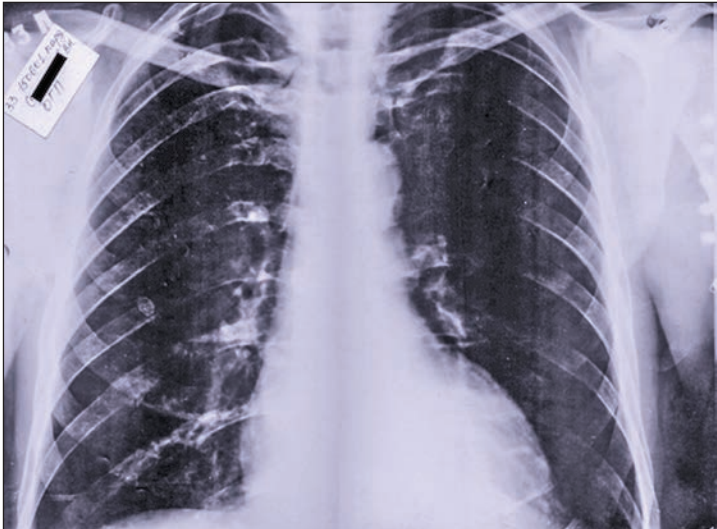


Рис. 6. Больной С. Уменьшение размеров сердца после лечения диффузного миокардита

Ошибочная диагностика миокардита у пациента с острым ИМ весьма опасна для жизни по той причине, что стратегия лечения этих заболеваний различная. Применение противовоспалительных средств (нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов) при ИМ подавляет репарацию зоны некроза и способствует разрыву сердца. Поэтому необходима тщательная дифференциальная диагностика, особенно у пациентов старше 50 лет.

Дифференциальная диагностика очагового инфекционного миокардита с НЦД (табл. 4)

Общие симптомы:

- общая слабость, утомляемость, ощущение нехватки воздуха, сердцебиение;
- кардиалгия;
- перебои в работе сердца;
- синусовая тахикардия, синусовая аритмия, желудочковая экстрасистолия;
- нормальные размеры сердца и его полостей.

При НЦД отсутствуют признаки СН при клиническом и инструментальном обследовании. Не характерны тяжелые аритмии и нарушения проводимости, а также изменения желудочкового комплекса на ЭКГ. Жалобы больного носят невротический характер.

Многолетний опыт работы в отделении острых нарушений ритма сердца и некоронарогенных заболеваний миокарда побуждает нас поставить на обсуждение ряд практически важных вопросов диагностики и лечения инфекционного миокардита.

- 1. Обосновано ли мнение многих врачей-терапевтов и кардиологов о том, что диагноз миокардита следует считать трудным диагнозом? Да, обосновано. Это обусловлено отсутствием специфических симптомов заболевания и низкой доступностью современных инвазивных и лабораторных методов исследования. Этим и объясняется несвоевременная диагностика миокардита в реальной практике врача.
- 2. По какой причине подавляющему большинству больных с инфекционным

Таблица 3. Дифференциальный диагноз диффузного инфекционного миокардита (псевдокоронарная форма) с ИБС		
Миокардит	Признак	ИБС
Есть	Связь с инфекцией	НЕТ
Есть	Субфебрилитет	НЕТ
НЕТ	Выраженные признаки атеросклероза	Есть
Преходящие	Изменения на ЭКГ	Характерные
Плато	Сердечные тропонины	Пиковые
Интakтные коронары	Коронарография	Стенозы

Таблица 4. Дифференциальный диагноз очагового инфекционного миокардита с НЦД		
Миокардит	Признак	НЦД
Есть	Связь с инфекцией	НЕТ
Есть	Субфебрилитет	НЕТ
Есть	Нарушение процессов реполяризации	НЕТ
Преходящие	АВ-блокада 1-2 ст.	НЕТ
Есть	Положительная динамика на ЭКГ	НЕТ
ДА	ИПОВО	НЕТ
НЕТ	Болезненность вегетативных точек прекардиальной области, миопатозы	ДА

миокардитом врачи не проводят специфическую противовирусную терапию, а ограничиваются индукторами интерферона? По причине недостаточного внедрения в рутинную клиническую практику маркеров вирусной инфекции, в результате чего не достигается полная эрадикация вирусов из миокарда, что способствует рецидивирующему течению миокардита с последующей вероятной трансформацией его в ДКМП.

3. Как предупредить рецидив миокардита с учетом того, что полная редукция воспалительного процесса в миокарде происходит в течение 3-6 мес? Пациентам с диффузным миокардитом рекомендуется продлить курс противовоспалительной терапии до 6 мес. Необходимо провести сравнительные исследования противовоспалительной эффективности в данной ситуации препаратов аминоинолинового ряда (хлорохина, гидрохлорохина).

Особенно драматическим течением характеризуется фульминантная форма инфекционного миокардита, включенная в классификацию миокардитов 2008 года (В.Н. Коваленко). Поражает лиц молодого и среднего возраста, ранее не болевших сердечно-сосудистыми заболеваниями. Заболевание манифестирует тяжелой СН, в патогенезе которой важную роль играет гибернация миокарда.

Клинический случай

Больной Г., 31 год. Поступил в клинику 28.11.2013 г. Умер 01.12.2013 г. Заболел острым респираторным заболеванием за три недели до поступления в клинику. Лечился амбулаторно, затем в терапевтическом отделении по месту жительства противовоспалительными препаратами и антибиотиками. 22.11.2013 г. у больного появилась выраженная одышка, пастозность, отеки нижних конечностей. Анамнез не отягощен. При поступлении границы относительной тупости сердца расширены во все стороны, тоны глухие, мерцательная аритмия с ЧСЖ 126 в минуту, ДП – 48 в минуту. АД 100/60 мм рт. ст., в легких дыхание жесткое, ослабленное, в нижних отделах с двух сторон выслушиваются крепитирующие, влажные хрипы до середины лопаток. Частота дыхания – 32 в минуту. Печень увеличена, 17×14×12 см по Курлову.

УЗИ сердца. Заключение: дилатация всех полостей сердца, гипокинезия всех стенок сердца (гибернация). Регургитация на МК III ст., на ТК II ст. ФВ – 29%. Незначительный гидроперикард.

ЭКГ: ритм несинусовый, фибрилляция предсердий. ЧСЖ 137 уд/мин. Низкий вольтаж зубцов во всех отведениях. Отклонение ЭОС вправо.

УЗИ ОБП. Заключение: выраженная гепатомегалия, застойная печень. Выпот в плевральных полостях.

Установлен клинический диагноз: молниеносный, неуточненной этиологии диффузный миокардит, тяжелое течение. Персистирующая форма фибрилляции предсердий, тахитемп. СН₂DS₂-VAsc – 1 балл. СН 2Б, IV ФК. Кардиальная астма, отек легких. Вторичная двусторонняя н/долевая пневмония, ДН III ст.

Активная гемодинамическая и кардиотоническая терапия не помогла предотвратить летальный исход.

Выписка из протокола патологоанатомического исследования:

Сердце увеличено в размерах за счет дилатации всех полостей, на ощупь – дряблое. Эпикард серовато-желтого цвета, гладкий, с наличием множественных мелкоочечных кровоизлияний, местами сливающихся между собой. Эндокард

пристеночный и клапанный – серо-желтого цвета с точечными кровоизлияниями. В полостях сердца – жидкая кровь. Толщина стенок ЛЖ – 1,7 см, ПЖ – 0,3 см. Миокард на разрезах красно-коричневого цвета, пятнистый, с наличием диффузных белесоватых полосок. Венечные артерии сердца – тонкие, свободно проходимые, интима гладкая. Легкие на ощупь тестоватой консистенции, уплотнены в задне-нижних отделах. На разрезах – темно-красного цвета, резкое полнокровие. Печень на поверхности и на разрезах – желто-коричневого цвета, полнокровная, со слабо выраженным мускатным рисунком. Зарегистрировано полное совпадение клинического и патологоанатомического диагнозов.

! Даже при адекватной гемодинамической поддержке летальность больных с фульминантным миокардитом превышает 50%.

По данным МСЭК г. Кривого Рога, инвалидность в результате перенесенного миокардита составляет 37,6% среди всех некоронарогенных заболеваний миокарда и 4,2% от всех заболеваний сердечно-сосудистой системы (Павлова Ю.В., 2011).

Фибрилляция предсердий у больных инфекционным миокардитом относится к так называемой вторичной форме. Аналогично – при ИМ, тромбозах легочной артерии, диффузном токсическом зобе. У этих больных рекомендована активная терапия основного заболевания, которая способствует восстановлению и поддержанию синусового ритма. Фибрилляция предсердий у больных инфекционным миокардитом обусловлена несколькими иными патогенетическими механизмами. В начале заболевания это воспалительный процесс в миокарде (рис. 3), а через 2-3 недели уже начинает развиваться фиброзирование миокарда в результате увеличения в нем продукции коллагена (рис. 4). Это приводит к анатомическому и электрическому ремоделированию миокарда, что способствует развитию постоянной формы фибрилляции предсердий. Если противовирусная и противовоспалительная терапия начинается позже, чем через 3-4 недели, у многих больных молодого и среднего возраста вероятность восстановления синусового ритма прогрессивно уменьшается, даже при применении электроимпульсной терапии. Это приводит к инвалидизации пациентов. Таким образом, необходимо оптимизировать тактику лечения больных с аритмической формой диффузного миокардита, и она должна быть активной, а не выжидательной.

Известно, что одной из причин желудочковых нарушений ритма сердца у больных с миокардитом является разрыв микроаневризм сосудов миокарда. Это указывает на необходимость широкого использования сосудистых препаратов и препаратов, улучшающих функцию эндотелия сосудов (аргинина гидрохлорид и др.).

Очевидно, что необходимо более активно вмешиваться в редукцию воспалительного процесса в миокарде и особенно его фиброзирование, что позволит снизить риск развития и хронизации аритмий. Этого можно достичь путем использования антагонистов альдостерона (спиронолактона, эплеренона) в дозе 25-50 мг/сут длительно.

В заключение необходимо отметить, что инфекционный миокардит остается сложной и нерешенной кардиологической проблемой. Необходимы дополнительные исследования с целью оптимизации диагностики и лечения этой патологии.

Інформація

Увага! Конгрес ангіологів та судинних хірургів України, що планували проводити в Одесі, з технічних причин буде проведено у місті Києві

КОНГРЕС АНГІОЛОГІВ ТА СУДИННИХ ХІРУРГІВ УКРАЇНИ 21-22 травня 2014 року, м. Київ, Ramada Encore

Вельмишановні колеги!

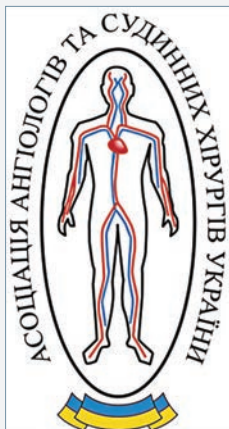
Із задоволенням вітаємо вас на Конгресі ангіологів та судинних хірургів України.

Цього року Конгрес буде проведено в мальовничому Києві, і ми сподіваємось, що це дозволить узяти участь у роботі Конгресу делегатам з усіх куточків України, ближнього та дальнього зарубіжжя.

Сподіваємось, що ваше перебування в Києві буде приємним, а участь у роботі Конгресу – корисною.

Основні програмні напрями Конгресу:

- Аневризми черевного відділу аорти та її гілок. Можливості відкритих та ендоваскулярних хірургічних втручань.
- Оклюзійно-стенотичні ураження брахіоцефальних артерій. Сучасні підходи до лікування.
- Критична ішемія нижніх кінцівок. Місце хірургічних, ендоваскулярних та гібридних втручань, терапевтичного неоваскулогенезу, сучасної консервативної терапії.
- Питання патогенезу тромбозу глибоких вен.
- Тромбози глибоких вен нижніх кінцівок і таза. Хірургічне лікування, тромболітична терапія, ендоваскулярні методики. Гібридні методики. Консервативне лікування.
- Питання патогенезу хронічних захворювань вен.
- Реконструктивна хірургія вен у лікуванні посттромботичної хвороби.
- Тяжкі форми хронічних захворювань вен. Венозні трофічні виразки. Консервативне і хірургічне лікування.
- Лікування варикозної хвороби. Хірургічні, ендоваскулярні методики, склеротерапія.
- Лікування вроджених судинних мальформацій. Хірургічне, ендоваскулярне, гібридні методики. Можливості склеротерапії.
- Консервативне та хірургічне лікування лімфедемі.
- Компресійна терапія в лікуванні захворювань судин.
- Нестандартні ситуації в судинній хірургії.



Контакти оргкомітету

Тел.: + 38(067)978-33-11, + 38(044)408-58-36

e-mail: vascdep@mail.ru

Ратушнюк Андрій Володимирович

Технічний організатор:

Агентство «Ворлдсервіс груп»

www.worldservice.ua, reg@worldservice.ua

Тел.: + 38(044)520-27-27, + 38(067)209-08-59

Дзуєнко Ігор



Ю.В. Фломин, к.м.н., І.Р. Гаврилив, к.м.н., Н.И. Самосюк, к.м.н., М.В. Гуляева, Л.Л. Кушнеренко, Ю.А. Матяш, МЦ «Универсальная клиника «Оберіг», г. Киев

Унікальні можливості дабігатрана в профілактиці та ліченні тромбоемболічних ускладнень

У пацієнтів з фібрилляцією передсердь (ФП) ризик ішемічного інсульту та системних тромбоемболій приблизно в 5 раз вище, ніж у осіб без даного порушення ритму, тому дуже важливо, щоб були високоефективні засоби профілактики інсультів при ФП.

На початку нової ери в профілактиці та ліченні тромбоемболічних ускладнень, включаючи зниження ризику інсульту у пацієнтів з ФП, стало появлення нових оральних антикоагулянтів (НОАК). НОАК, як мінімум, не поступають варфарину за ефективністю та переважають його за безпекою, не потребують моніторингу показателів згортливості крові та корекції дози. Завдяки численним перевагам, включаючи швидке початок дії, стабільну фармакокінетику, низький ризик харчових та лікарських взаємодій, а також більш низьку ймовірність геморагічних ускладнень та смерті, застосування НОАК росте по всьому світу. Нескільки останніх клінічних досліджень при виборі оптимальної профілактики у пацієнтів з ФП віддають перевагу застосуванню НОАК. В Україні офіційно доступні та мають відповідні показання дабігатран та ривароксабан.

Дабігатран

Прямий інгібітор тромбіна дабігатран — перший НОАК, який був зареєстрований як засіб для профілактики інсультів у пацієнтів з ФП.

Як і в розвинених країнах, так і в Україні, офіційно зареєстровані показання для дабігатрана включають профілактику інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною ФП з одним і більше нижченаведеними факторами ризику (перенесений інсульт, транзиторна ішемічна атака або системна емболія, фракція викиду лівого шлуночка <40%, симптоматична серцева недостатність, ≥ клас 2, Нью-Йоркська Асоціація Кардіологів, вік ≥ 75 років, ≥ 65 років у поєднанні з одним із наступних станів: хвороба на цукровий діабет, захворювання коронарної артерії або артеріальна гіпертензія). **Спосіб застосування та дози:** Рекомендована доза препарату становить 300 мг — по 1 капсулі 150 мг 2 рази на добу. Інструкція пояснює, як дозувати препарат. Для підвищення ефективності дабігатрану або дабігатрану етексилату до дозування до 220 мг — по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу: — пацієнти віком від 80 років; — пацієнти, які одночасно застосовують вітаміни К; — пацієнти, які одночасно застосовують препарат, який порушує функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»); — активні клінічно значущі кровотечі, пошкодження або стан, що підвищує ризик значущих кровотеч, таких як хвороба або недовідання шлунково-кишкового тракту, наявність зварюваних швів з високим ризиком кровотеч, невідоме пошкодження головного або спинного мозку, хірургічна операція на спинному мозку або очима, алімпічна хірургічна операція, невідоме внутрішньомозкове кровотеча, відоме або підозрюване езофагічне варикозне розширення судин, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або зривні інтраспінальні або інтракраніальні судинні патології, одностороннє застосування будь-якого антикоагулянтного лікарського засобу, такого як нефракціонований гепарин (НФГ), низькомолекулярні гепарини (еноксипарин, далтепарин та ін.), похідні гепарину (фундапаринукс та ін.), пероральні антикоагулянти (варфарин, ривароксабан, сапіксабан та ін.), за винятком випадків переходу із або на застосування препарату ПРАДАКСА (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або коли НФГ застосовують у дозах, необхідних для підтримки відкритого центрального венозного або артеріального катетера (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); порушення функції печінки або захворювання печінки, що можуть впливати на викидання; одночасне застосування системного кетоналолу, циклоsporину, пракозолу та такролімусу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); штучний штучний серце, що потребує антикоагулянтної терапії. **Побічні реакції:** Загалом у 22% пацієнтів з фібрилляцією передсердь, які лікувалися для запобігання інсульту та системній емболії (додатково лікувалися більше 3 років), спостерігалися побічні реакції. Найчастішою побічною реакцією була кровотеча, що спостерігалася приблизно у 16,5% пацієнтів з фібрилляцією передсердь, які лікувалися для запобігання інсульту та системній емболії. Хоча у клінічних дослідженнях частота була низькою, масивні або тяжкі кровотечі можуть виникати і, залежно від локалізації, викликати втрату працездатності, загрози життю або летальні наслідки.

предотвращение венозных тромбоемболіческих осложнений у больных, которые перенесли обширную ортопедическую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава.

Результаты клинических испытаний

Безопасность и эффективность дабігатрана оценивались в нескольких клинических исследованиях III фазы. Так, в крупном открытом клиническом исследовании RE-LY изучались безопасность и эффективность дабігатрана (110 или 150 мг 2 раза в день) по сравнению с варфарином (подбор дозы для поддержания МНО в диапазоне 2,0-3,0) у пациентов с неклапанной ФП и умеренным риском инсульта. При лечении дабігатраном в дозе 150 мг годичный риск инсульта или системной тромбоемболии оказался существенно ниже (1,1%), а в дозе 110 мг — не отличался (1,53%) по сравнению

с варфарином (1,69%). Поскольку различия по частоте основной конечной точки при использовании дабігатрана в дозе 150 мг и варфарина были статистически высокозначимыми ($p < 0,001$), был сделан вывод, что дабігатран эффективнее варфарина в профилактике инсультов и системных тромбоемболий у пациентов с ФП. Значительные преимущества дабігатрана были выявлены в подгруппе больных, у которых МНО находилось в терапевтическом диапазоне <65% времени. Это важно для клинической практики в профилактике инсультов и системных тромбоемболий у пациентов с ФП в развивающихся странах, включая Украину, где возможности мониторинга МНО и оперативной коррекции дозы варфарина очень ограничены. Что касается безопасности лечения, частота тяжелых кровотечений за год при использовании дабігатрана в дозе 150 мг значимо не отличалась (3,11%), а в дозе 110 мг была существенно ниже (2,71%), чем при приеме варфарина (3,36%). Следует подчеркнуть, что частота геморагических инсультов при терапии дабігатраном и в дозе 150 мг, и в дозе 110 мг была значимо ниже, чем при лечении варфарином (0,1; 0,12 и 0,38% соответственно; $p < 0,001$). Риск внутричерепных кровотечений в группе дабігатрана также был существенно меньше, чем в группе варфарина (0,3; 0,23 и 0,74% соответственно; $p < 0,001$).

Недавно стали известны результаты клинического испытания RE-COVER, в ходе которого сравнивали лечение дабігатраном (150 мг 2 раза в сутки) и варфарином (поддержание МНО в диапазоне 2,0-3,0) в течение 6 мес после первоначального применения гепарина у пациентов с венозным тромбоемболизмом (ВТЭ). Согласно полученным данным, дабігатран не уступал варфарину по эффективности и безопасности. Таким образом, дабігатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки является достойной альтернативой антагонистам витамина К (АВК) при ВТЭ — осложнении, которое часто встречается у иммобилизованных больных (в том числе с тяжелым инсультом), особенно при недостаточной профилактике.

Специалисты нашей клиники часто выявляют признаки тромбозов глубоких вен и/или немассивной тромбоемболии легочной артерии у пациентов, поступающих из других стационаров, которым медикаментозная профилактика ВТЭ в остром периоде инсульта была назначена лишь на 7-10 дней, а затем отменена. Дабігатран можно считать средством выбора у пациентов с ВТЭ, если мониторинг МНО или консультацию врача невозможно провести.

Рекомендации по дозированию

Когда рассматривается вопрос о назначении дабігатрана для профилактики инсультов при ФП, сначала необходимо



Ю.В. Фломин

исследовать функцию почек и печени. При нормальных значениях клиренса креатинина (ККр) показана доза дабігатрана 150 мг 2 раза в сутки; при снижении ККр до 30-60 мл/мин — 110 мг 2 раза в сутки. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и ККр <30 мл/мин дабігатран используется с особой осторожностью. У пациентов в возрасте ≥80 лет следует использовать дозу 110 мг в сутки.

Острый ишемический инсульт

Если пациент с острым ишемическим инсультом поступает в рамках терапевтического окна (0-4,5 ч от начала заболевания), он является кандидатом для внутривенной тромболитической терапии альтеплазой. Безопасность тромболитической терапии на фоне лечения НОАК не установлена, поэтому проведение его пациентам, принимавшим эти препараты, не рекомендуется. Между тем имеются отдельные сообщения об успешном проведении тромболитической терапии у пациентов, которые принимали дабігатран. Однако если активированное частичное тромбопластиновое время увеличено более, чем вдвое, проведение тромболитической терапии противопоказано. Исходя из имеющихся данных, можно заключить, что лечение дабігатраном следует возобновить через 3-5 дней после транзиторной ишемической атаки или легкого инсульта и через 10-14 дней после тяжелого инсульта.

Выбор орального антикоагулянта

Эффективность НОАК и АВК (если МНО в терапевтическом диапазоне) у пациентов с ФП существенно не отличается, при выборе орального антикоагулянта для длительной профилактики инсультов и системных эмболий необходим индивидуальный подход. Исключением из этого правила является дабігатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки — единственный НОАК, который продемонстрировал существенное превосходство над варфарином. В клинической практике стабильные показатели МНО встречаются редко. Кроме того, в Украине главным препятствием для адекватной профилактики инсультов и системных тромбоемболий у пациентов с ФП и ВТЭ является невозможность регулярно определять МНО. Появление НОАК избавляет от такой необходимости и позволяет значительно увеличить количество пациентов, получающих необходимое профилактическое лечение. Дабігатран считается наиболее эффективным из НОАК, поэтому в случае развития инсульта у пациента с ФП, принимающего АВК или другой НОАК, его можно перевести на дабігатран в дозе

150 мг два раза на добу

Прадакса®

дабігатрану етексилат

Кращий захист мозку*

Єдиний Новий Оральний Антикоагулянт (НОАК), який продемонстрував значне зниження ризику захворюваності на ішемічний інсульт у хворих на миготливу аритмію¹⁻⁵

* у порівнянні з варфарином

Показання: запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібрилляцією передсердь з одним або більше наступних факторів ризику: перенесений інсульт, транзиторна ішемічна атака або системна емболія, фракція викиду лівого шлуночка <40%, симптоматична серцева недостатність, ≥ клас 2, Нью-Йоркська Асоціація Кардіологів, вік ≥ 75 років, ≥ 65 років у поєднанні з одним із наступних станів: хвороба на цукровий діабет, захворювання коронарної артерії або артеріальна гіпертензія. **Спосіб застосування та дози:** Рекомендована доза препарату становить 300 мг — по 1 капсулі 150 мг 2 рази на добу. Інструкція пояснює, як дозувати препарат. Для підвищення ефективності дабігатрану або дабігатрану етексилату до дозування до 220 мг — по 1 капсулі 110 мг 2 рази на добу: — пацієнти віком від 80 років; — пацієнти, які одночасно застосовують вітаміни К; — пацієнти, які одночасно застосовують препарат, який порушує функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»); — активні клінічно значущі кровотечі, пошкодження або стан, що підвищує ризик значущих кровотеч, таких як хвороба або недовідання шлунково-кишкового тракту, наявність зварюваних швів з високим ризиком кровотеч, невідоме пошкодження головного або спинного мозку, хірургічна операція на спинному мозку або очима, алімпічна хірургічна операція, невідоме внутрішньомозкове кровотеча, відоме або підозрюване езофагічне варикозне розширення судин, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або зривні інтраспінальні або інтракраніальні судинні патології, одностороннє застосування будь-якого антикоагулянтного лікарського засобу, такого як нефракціонований гепарин (НФГ), низькомолекулярні гепарини (еноксипарин, далтепарин та ін.), похідні гепарину (фундапаринукс та ін.), пероральні антикоагулянти (варфарин, ривароксабан, сапіксабан та ін.), за винятком випадків переходу із або на застосування препарату ПРАДАКСА (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або коли НФГ застосовують у дозах, необхідних для підтримки відкритого центрального венозного або артеріального катетера (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); порушення функції печінки або захворювання печінки, що можуть впливати на викидання; одночасне застосування системного кетоналолу, циклоsporину, пракозолу та такролімусу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); штучний штучний серце, що потребує антикоагулянтної терапії. **Побічні реакції:** Загалом у 22% пацієнтів з фібрилляцією передсердь, які лікувалися для запобігання інсульту та системній емболії (додатково лікувалися більше 3 років), спостерігалися побічні реакції. Найчастішою побічною реакцією була кровотеча, що спостерігалася приблизно у 16,5% пацієнтів з фібрилляцією передсердь, які лікувалися для запобігання інсульту та системній емболії. Хоча у клінічних дослідженнях частота була низькою, масивні або тяжкі кровотечі можуть виникати і, залежно від локалізації, викликати втрату працездатності, загрози життю або летальні наслідки.

Ефективність дабігатрану у дослідженні RE-LY порівнювалася з варфарином за допомогою ККОБЕ (проспективне, рандомізоване дослідження з відкритим призначенням препарату та заповненням клінічних точок III фази).

1. Інструкція для медичного застосування препарату Прадакса
2. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51.
3. Connolly SJ, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med. 2010;363:1876-6.
4. Michael Kahn, et al. Sacco and Mauro Moschetti. Progress for Stroke Prevention With Atrial Fibrillation: Emergence of Alternative Oral Anticoagulants. Circulation. 2012;125:1577-1583
5. New long-term data reinforce safety profile of Pradaxa for stroke prevention in AF. <http://www.businesswire.com/news/home/20130617005116/en/long-term-data-reinforce-safety-profile-Pradaxa%C2%AE-stroke>

Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування препарату ПРАДАКСА. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах та інших наукових заходах з медичної тематики. P.C. UA / 10626 / 01 / 03

Представництво «Берінгер Інтернаціонал РЛБ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні, 57, Льва Толстого, Київ, 01032, Україна, 17 поверх, тел.: +38 (044) 494-12-75

«Цінність для здоров'я»

Програма підтримки хворих Медікард «Цінність для здоров'я» — це соціальна програма, спрямована на збільшення доступу до сучасних, ефективних препаратів.

Підвищення доступності препаратів стає можливим за рахунок встановлення спеціальних умов придбання препаратів пацієнтам, котрі цього потребують.

Подробиці про програму підтримки хворих Медікард «Цінність для здоров'я» на сайті www.medicard.com.ua або за телефоном **БЕЗКОШТОВНОЇ** гарячої лінії 067 644 88 55.

На правах реклами.

150 мг. С учетом этих факторов на сегодняшний день Прадакса представляется нам оптимальным препаратом для профилактики инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП.

Клинический случай № 1

Пациент К., 76 лет, обратился 16.05.2013 г. в Клинику профилактики инсульта в связи с приступами головокружения. При осмотре зафиксировано артериальное давление 152/85 мм рт. ст., пульс 85-90 уд/мин, аритмичный, частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в минуту, температура тела в норме. На электрокардиограмме — ФП. По результатам эхокардиографии — легкая гипертрофия левого желудочка, нормальная фракция выброса, незначительная митральная регургитация, размер левого предсердия — 4,5 см. При неврологическом осмотре — положительная проба Дикса-Холлпайка, что указывает на доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение. По лабораторным данным — клинический анализ крови, почечные и печеночные пробы, уровень тиреотропного гормона в пределах нормы.

? Каков риск инсульта у данного пациента?

В связи с выявленной ФП произведена оценка риска инсульта по шкале CHADS₂, который составил 2 балла. Это соответствует высокому риску инсульта (≥4% в год).

? Какое антитромботическое лечение показано в данном случае?

Согласно современным клиническим руководствам при высоком риске инсульта показано лечение пероральными антикоагулянтами, причем следует отдавать предпочтение НОАК перед варфарином. Учитывая тот факт, что одновременный прием антикоагулянта и аспирина связан со значительным увеличением риска кровотечений, у пациентов с ишемической болезнью сердца в случае отсутствия острого коронарного синдрома или стентирования в течение предшествующих 12 мес при назначении антикоагулянтов лечение аспирином можно прекратить.

? Каков риск геморрагических осложнений на фоне такого лечения?

Оценка по шкале HAS-BLED составляет 3 балла, что соответствует высокому риску геморрагических осложнений (около 6,5% в год). Пациенту следует регулярно измерять артериальное давление и поддерживать его на целевом уровне (<140/90 мм рт. ст.), а также отказаться от употребления алкоголя.

Дальнейшее наблюдение

Пациенту К. был назначен препарат Прадакса 150 мг 2 раза в сутки, аспирин отменен. Через 2 нед после начала приема больной сообщил о неприятных ощущениях в области желудка. Поскольку в инструкции данного лекарственного средства указано, что назначение ингибиторов протонной помпы не оказывает существенного влияния на эффективность лечения, был добавлен эзомепразол 20 мг 1 раз в сутки. До настоящего времени каких-либо иных осложнений или побочных действий не было.

Клинический случай № 2

Пациентка Н., 82 года, была доставлена в 14:25 04.06.2013 г. в наш Инсультный центр каретой скорой медицинской помощи из дома в связи подозрением на инсульт.

При осмотре — артериальное давление 130/80 мм рт. ст., пульс 116 уд/мин, аритмичный, ЧДД 24 в минуту, температура тела в норме. Отечность голени и тыла стоп. При неврологическом осмотре — выявлены парез мимических мышц по центральному типу справа, снижение силы

мышц правой руки до 3 баллов, уменьшение речевой продукции, нарушение называния предметов и затруднения при понимании обращенной речи, сила мышц правой ноги и ходьба нарушены не были. Скрининг на дисфагию нарушений глотания не выявил. При магнитно-резонансной томографии — признаки небольшого инфаркта мозга в левой лобной доле. При электрокардиографии — ФП. По данным лаборатории — нарушения функции печени, почек, щитовидной железы или обмена глюкозы не выявлено. С учетом клинической картины и данных нейровизуализации был установлен клинический диагноз «Ишемический (кардиоэмболический) инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии с легким правосторонним гемипарезом и умеренной сенсомоторной афазией».

? Каков риск инсульта у данной пациентки?

Оценка по шкале CHADS₂ составляет 4 балла. Это соответствует очень высокому риску инсульта (≥8,5% в год).

? Какое антитромботическое лечение показано в данном случае?

После исключения геморрагического характера инсульта больной был назначен аспирин в дозе 325 мг в сутки. Поскольку пациентка могла ходить, риск тромбозов глубоких вен был низким, поэтому специфическая медикаментозная профилактика не назначалась. На 3-й день болезни после консультации кардиолога и обсуждения с родственниками стратегии вторичной профилактики инсульта больной был назначен дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки и отменен аспирин. Применение варфарина в данном случае противопоказано, так как пациентка не имеет возможности исследовать МНО. Лечение ривароксабаном было отклонено сыном пациентки по экономическим причинам. Помимо этого, были начаты терапия сердечной недостаточности и контроль частоты сердечных сокращений согласно рекомендациям кардиолога.

? Каков риск геморрагических осложнений на фоне такого лечения?

Оценка по шкале HAS-BLED составляет 2 балла, что соответствует умеренному риску геморрагических осложнений (до 5% в год). Пациентка была предупреждена о повышенном риске геморрагических осложнений и необходимости обратиться к врачу в случае появления примеси крови в стуле, мелены или других признаков кровотечения.

Дальнейшее наблюдение

По окончании 28-дневной индивидуальной реабилитационной программы больная была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. У нее восстановились сила мышц и объем активных движений правой руки, регрессировали речевые нарушения. Осложнений не было. Пациентка была на контрольном осмотре в Клинике профилактики инсульта 15.07.2013 г. Она принимает назначенное лечение в полном объеме, чувствует себя нормально и продолжает заниматься с логопедом на дому.

Как известно, лучшим лечением инсульта является его профилактика. На базе Инсультного центра МЦ «Универсальная клиника «Оберіг» создается Клиника профилактики инсульта, которая предлагает больным возможность количественно оценить вероятность инсульта и получить соответствующие рекомендации. Согласно данным литературы и нашему опыту, дабигатран (Прадакса, «Берингер Ингельхайм») в дозе 150 мг 2 раза в сутки является оптимальным средством для профилактики инсультов у пациентов с ФП.



**Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укріпшити»!
За передплатними індексами:**

Здоров'я України

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

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

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день

С.М. Стаднік, к.м.н., Н.В. Хутка, Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

Лікування зупинки серця при гострому інфаркті міокарда

Специфіка реанімації при гострому інфаркті міокарда (ІМ) визначається тим, що вона проводиться на тлі важкого ураження серця та часто супроводжується недостатністю кровообігу та іншими ускладненнями [3, 7]. Реанімація при ІМ є окремим випадком реанімації. Основні положення загальної реаніматології зберігають свою силу і у хворих з ІМ. У той же час патофізіологія термінальних станів у коронарних хворих має низку особливостей, обумовлених первинним тяжким ураженням серця, яке у більшості випадків є причиною смерті. До них можна віднести різке зниження скоротливої здатності міокарда, «електричну нестабільність» серця тощо. Один із проявів цих особливостей – нерідко відсутність типової фазності настання смерті. Так, при раптовій зупинці серця зазвичай немає характерного преагонального періоду. Важливо, що реанімація при ІМ часто проводиться після відносно тривалого періоду недостатності кровообігу, тромбоемболічних та деяких інших ускладнень [8, 12].

Найбільш частим механізмом настання смерті при гострій коронарній недостатності і ІМ є зупинка серця. Первинне припинення дихання зустрічається рідко і зазвичай не спостерігається при так званому неускладненому ІМ, якщо виключити випадки, які викликані лікарськими маніпуляціями, наприклад введенням наркотичних анальгетиків [5].

Зупинка серця у коронарних хворих відбувається у формі фібриляції шлуночків (ФШ), асистолії або гетеротопних брадіаритмій, що закономірно мають перебіг з порушеннями передсердно-шлуночкової та внутрішньошлуночкової провідності. За сучасними даними, у більшості випадків зупинка серця при гострій коронарній недостатності та ІМ відбувається у формі ФШ. Мабуть, ФШ має місце в значній більшості випадків раптової смерті коронарних хворих. Інші форми зупинки серця спостерігаються рідше, але у хворих певних груп (із деякими ускладненнями ІМ) вони можуть переважати [4].

У більшості випадків, якщо хворий не знаходиться в умовах безперервного контролю ЕКГ і форма зупинки серця не може бути відразу встановлена, обмежуються констатацією смерті або термінального стану за звичайними клінічними ознаками (відсутність свідомості та пульсації на магістральних артеріях, зникнення дихання або наявність у хворого рідкісних агоніальних вдихів, АТ не визначається, тони серця не вислуховуються, рогівковий рефлекс зникає, зіниці розширюються та перестають реагувати на світло тощо).

Завдання першого етапу реанімації – підтримка циркуляції крові на такому рівні, який би забезпечив мінімальну потребу життєво важливих органів (головного мозку, серця) у кисні і зробив можливим відновлення їх функції під впливом цілеспрямованого специфічного лікування. Це досягається непрямим (закритим) масажем серця і штучною вентиляцією легень (ШВЛ) за способом «рот в рот» або «рот в ніс». Правила проведення цих заходів детально описані у відповідному керівництві і повинні неухильно дотримуватися. Наприклад, проводити ефективний закритий масаж серця можна тільки у тому випадку, якщо хворий лежить на жорсткій основі – підлозі, столі, спеціальному ліжку. В іншому випадку спроби приречені на невдачу. Як і більшість авторів, ми вважаємо, що у хворих з гострим ІМ застосування прямого (відкритого) масажу серця не виправдане, і ніколи його не здійснюємо [2, 13].

Співробітники медичних установ, особливо спеціалізованих кардіологічних відділень, включаючи технічний і допоміжний персонал, повинні володіти методикою закритого масажу

серця і ШВЛ та бути готові до реанімації будь-якого хворого і у будь-яких умовах до приходу лікаря.

В окремих випадках правильно проведеного масажу серця і ШВЛ буває досить для відновлення самостійних скорочень серця. Якщо цього не досягнуто, переходять до наступного етапу реанімації, який починається з уточнення форми зупинки серця (на підставі ЕКГ). Після цього негайно застосовують специфічне лікування. Якщо уточнення форми зупинки серця вимагає значного часу, то при реанімації коронарних хворих цілком допустиме проведення електроімпульсної терапії і без такої попередньої діагностики, оскільки в значній більшості випадків у них має місце ФШ, а ця маніпуляція, проведена у хворого з асистолією, не повинна надалі істотно погіршувати результат реанімаційних заходів.

Важливою перевагою лікування хворих гострим ІМ у палаті інтенсивної терапії є можливість постійного контролю за ритмом серця і негайного використання іншої необхідної апаратури. Це забезпечує істотний виграв у часі (при цьому фактично обминається перший етап – неспецифічної реанімації) і значно більшу ефективність реанімаційних заходів.

Найважливіший спосіб лікування ФШ – електрична дефібриляція серця. Зазвичай використовують розряд конденсаторного струму напругою 5500-7000 В. Технічно електричну дефібриляцію проводять так само, як електроімпульсну терапію аритмій. Природно, що при електричній дефібриляції синхронізація розряду з роботою серця не потрібна. Відпадає необхідність і у знеболенні, оскільки у більшості випадків дефібриляція виконується тоді, коли хворий уже без свідомості [5, 7].

Часто трапляються випадки, коли і повторне застосування електричної дефібриляції виявляється неефективним. Це явище може бути обумовлене самим характером ураження міокарда, яке призводить до виникнення ФШ і перешкоджає відновленню нормальної поширення збудження по серцю. Зокрема, така картина може спостерігатися при великих субендокардіальних інфарктах із залученням до зони некрозу периферичних розгалужень провідної системи. Інша важлива причина неефективності електричної дефібриляції – глибокі порушення метаболізму міокарда не лише у зоні некрозу та ішемії, але й у неуразених його ділянках у зв'язку з дифузною гіпоксією. Це, наприклад, спостерігається тоді, коли дефібриляція виконується після відносно тривалого періоду ФШ (2-3 хв і більше) або якщо зупинці серця передувала тривалий

період недостатності кровообігу. Не зупиняючись детально на механізмах цього явища (як і низка інших питань патофізіології ФШ, вони залишаються не зовсім зрозумілими), зауважимо, що гіпоксія міокарда є, мабуть, одним з найважливіших пускових механізмів, які сприяють розвитку своєрідних «хибних кіл», тісно пов'язаних з підтриманням та навіть посиленням умов, що призвели до виникнення ФШ [1, 10].

Клінічним відображенням глибини і вираженості порушень метаболізму міокарда при ФШ певною мірою є характер ЕКГ. Нам видається правильною точка зору В.А. Неговського: характер змін ЕКГ при ФШ послідовно відображає стан обмінних процесів у міокарді, поступовий перехід від одного типу метаболізму до іншого [6].

З цієї позиції стає зрозумілим той факт, що найбільш ефективна електрична дефібриляція – це процедура, виконана у перші секунди після розвитку ФШ. Тільки на цій стадії іноді вдається спостерігати спонтанне припинення ФШ. Якщо ж цього не відбувається упродовж 5-10 с, то з'являються абсолютні показання до негайної дефібриляції. В іншому випадку порушення метаболізму міокарда зайдуть так далеко, що ефективність електроімпульсної терапії буде у декілька разів менша. У палаті, де є всі умови для проведення електричної дефібриляції упродовж найближчих 30-50 с після виникнення ФШ, реанімаційні заходи завжди потрібно починати з електроімпульсної терапії, а не з масажу серця і ШВЛ. Це принципово важливий момент, правильність якого доведена практикою багатьох клінік. Нерідко при «первинній» ФШ своєчасно проведена електрична дефібриляція залишається практично єдиним заходом, використаним у процесі реанімації [6].

Із сказаного вище випливає: при неефективності дефібриляції необхідно вжити всі заходи для нормалізації метаболізму міокарда і створення сприятливіших умов для відновлення роботи серця. Першочергове завдання у такій ситуації – поліпшення оксигенації міокарда. З цією метою продовжують (чи починають) масаж серця та адекватну ШВЛ. Ми дотримуємося позиції, що якщо 2-3 розряди дефібрилятора не призводять до відновлення ритму, то слід якомога скоріше перейти від дихання за способом «рот в рот» на апаратне дихання. Незважаючи на технічні труднощі, які можуть виникати при спробі зробити інтубацію трахеї, переваги, які дає цей метод у порівнянні з використанням маски, на наш погляд, очевидні [1, 6].

Одна з особливостей реанімації коронарних хворих полягає у тому, що якщо



С.М. Стаднік



Н.В. Хутка

впродовж 15-20 хв не вдається відновити серцеву діяльність, то подальші спроби «запустити» серце часто бувають безуспішними, тому і ШВЛ рідко доводиться здійснювати більше 30-40 хв.

Іншим важливим заходом при неефективності дефібриляції є введення лужних розчинів. Розвиток метаболічного ацидозу при клінічній смерті настільки закономірний, що багато авторів вважають за доцільне вводити початкову дозу лужних препаратів ще до визначення кислотно-основного стану. У якості початкової терапії можна рекомендувати введення 150-200 мл 5% розчину гідрокарбонату натрію. Широке використання (особливо за кордоном) для нормалізації кислотно-основного стану при метаболічному ацидозі отримала органічна сполука тригідроксиметиламінометан (трисамін, Tris, ТНАМ, трисамін). У подальшому корекція кислотно-основного стану має проводитися під контролем відповідних показників [6].

При стабільній ФШ, резистентній до електричної дефібриляції, застосовують внутрішньосерцеве введення адреналіну. Вважається, що адреналін активує енергетичні резерви і вуглеводний обмін (глікогеноліз), каталізує утворення аденозинмонофосфату та зменшує поріг збудливості до електричної дефібриляції серця. Таким чином, під впливом адреналіну відбувається мобілізація потенційних можливостей міокарда, але якщо після введення адреналіну не вдається відновити серцеву діяльність, подальші спроби рідко дають позитивний результат. Звичайна доза адреналіну для внутрішньосерцевого введення 1 мл 0,1% розчину. Після введення адреналіну у порожнину шлуночків здійснюють масаж серця, під впливом якого з потоком крові речовина потрапляє у коронарні судини [7].

У деяких випадках після електричної дефібриляції ритм серця відновлюється на дуже короткий час, а потім знову розвивається ФШ. У подібній ситуації намагаються стабілізувати ритм за допомогою антиаритмічних препаратів, використовуючи з цією метою аміодарон, лідокаїн, новокаїнамід тощо.

При іншій формі зупинки серця – асистолії – лікування можна починати з різких ударів кулаком у ділянку серця або масажу серця. У деяких випадках цього вистачає для того, щоб відновити серцебиття. Іноді такі методи дають кращий результат, якщо проводяться на тлі інфузії кардіотонічних речовин: норадреналіну, ізопротеренолу тощо. Якщо ці заходи виявляються недостатніми, то слід надати перевагу внутрішньосерцевій ін'єкції ліків (0,5-1 мл 0,1% розчину

адреналіну), яку іноді доводиться виконувати повторно. Для лікування асистолії може бути використана і електро-стимуляція серця.

Реанімацію з метою економії часу можна почати із зовнішньої електричної стимуляції серця, проте клінічний досвід свідчить, що вона рідко виявляється ефективною. Іноді вводять голчасті електроди у товщу м'яза шлуночків, але прийнятніше вводити зонд у порожнину шлуночка через голку-троакар. Як і при лікуванні ФШ, гіпоксія міокарда, порушення кислотно-основного стану можуть бути причинами неефективності електростимуляції серця.

При ІМ асистолія зазвичай настає на тлі якого-небудь ускладнення та є результатом відносно тривалого поступового процесу вмирання, а не раптової смерті (за винятком випадків розриву серця). Явище гіпоксії міокарда прогресивно наростає, і до моменту зупинки серця знаходиться в стані вираженої атонії. Те, що у більшості випадків ця форма зупинки серця спостерігається у найбільш тяжких хворих, обумовлює і низький ефект реанімаційних заходів. Навіть нав'язаний ритм рідко буває гемодинамічно ефективним [1, 7].

Якщо завдання другого етапу реанімації успішно вирішене, життєво важливі функції організму відновлені, то починається наступний етап, суть якого — підтримка відновлених функцій, діагностика та лікування інших ускладнень. Ці заходи проводять під ретельним фізикальним, апаратним і лабораторним контролем за загальними правилами лікування хворих із гострим ІМ. У комплексному лікуванні слід передбачити профілактику і терапію серцево-судинної недостатності, порушень ритму серця тощо. Особливу увагу необхідно приділити контролю неврологічного статусу реанімованих хворих, зокрема заходам щодо набряку мозку (введення манітолу, фуросеміду тощо) [9].

Ефективність реанімаційних заходів залежить від ряду обставин. Умовно їх можна поділити на дві великі групи: з однієї сторони, результати реанімації залежать від контингенту хворих, з іншої — від медичної тактики, організаційного підходу. Істотним чинником, що впливає на результати реанімації, є вік хворих. За деякими даними, реанімація в умовах палати інтенсивної терапії дозволила зменшити лікарняну летальність від гострого ІМ у віковій групі 40-49 років на 43%, 50-59 років — на 29%, 60-69 років — тільки на 7%. Реанімація у віці старше 70 років була малоефективною. За іншими даними, такої взаємозалежності показників віку хворих та ефективності реанімації немає [1, 11].

Не менш істотним чинником є стан хворого перед зупинкою серця. Шанси на успіх реанімації значно зменшуються, якщо зупинці серця передувала тривалий період недостатності кровообігу, або поява термінального порушення ритму була обумовлена поширеністю або особливою локалізацією ураження. Навпаки, при первинній ФШ прогноз значно кращий. Істотно ускладнюється боротьба із зупинкою серця, викликаною передозуванням яких-небудь препаратів, наприклад серцевих глікозидів.

Мета нашого повідомлення — ознайомити лікарів із випадком успішної реанімації, що тривала впродовж 38 хв у хворого з інфарктом міокарда, ускладненим ФШ та клінічною смертю.

Клінічний випадок успішної багаторазової дефібриляції

Хворий С., 75 р. (історія хвороби № 2632 від 11.02.2014 р.), перебував на плановому лікуванні у кардіологічному відділенні з діагнозом: Ішемічна хвороба серця. Стенокардія напруги стабільна, ІІ ФК. Постінфарктний кардіосклероз (2005 р.). Постійна форма фібриляції передсердь. СН ІІІ. Правобічний гідроторакс. Кардіогенний фіброз печінки. Гіпертонічна хвороба ІІІ ст., 3-й ступінь. Гіпертензивне серце. Ризик 4. Облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок ІІ ст. з явищами ХВН ІІА ст. Варикозне розширення підшкірних вен лівої ноги з явищами ХВН ІІ ст.

На фоні проведеної консервативної терапії (продовжані нітропрепарати, інгібітори АПФ, антиаритмічні, антикоагулянти, антиагреганти, кардіометаболічні препарати, діуретики) стан хворого покращився. Проте 19.02.14 р. в 9.50 пацієнт раптово втратив свідомість, АТ 80/0 мм рт. ст., пульс ниткоподібний, мало місце мимовільне сечовипускання. Введено: дексаметазон 8 мг в/в, сульфокамфокаїн 10% — 2 мл в/м. На ЕКГ — крупнохвилюва ФШ (рис. 1), АТ 0/0 мм рт. ст., ЧД 4/хв.

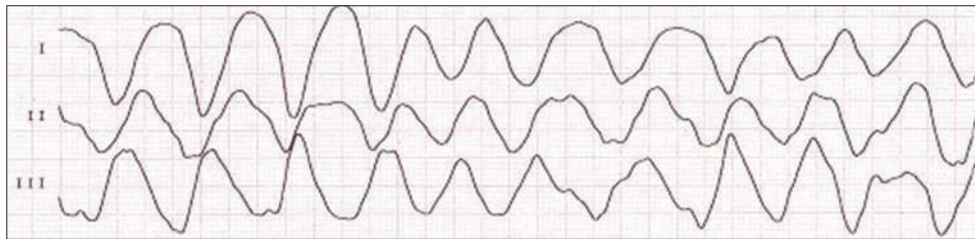


Рис. 1. Крупнохвилюва ФШ у хворого С.



Рис. 2. ЕКГ після електричної дефібриляції у хворого С.



Рис. 3. Ішемічна фаза ІМ задньої стінки лівого шлуночка у хворого С.



Рис. 4. ЕКГ за Сіпоаком у хворого С.

Проведений прекардіальний удар, розпочато реанімаційні заходи: санація ротової порожнини, ШВЛ, непрямий масаж серця, в/в адреналін 2 мл 0,01% розчину, атропіну сульфат 1 мл 0,1% розчину, електрична дефібриляція зарядом 3 кВ, потім 4 кВ. На ЕКГ — ідіовентрикулярний ритм. Реанімаційні заходи продовжені: ШВЛ, в/в адреналін 2 мл, атропіну сульфат 1 мл, ЕІТ — 4 кВ, потім двічі 5 кВ. На ЕКГ — дрібнохвилюва ФШ, поодинокі дихальні рухи, АТ 0/0 мм рт. ст. Розпочато інфузію дофаміну 0,5% 5 мл в/в крапельно на 200 мл фізрозчину. Внутрішньовенно введено аміодарон 150 мг на 20 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Проведена серія електричних дефібриляцій зарядом 5 кВ. У подальшому ФШ виникала 21 раз, причому для її ліквідації прийшлося удатися до електричної дефібриляції. В окремі періоди протягом 3 хв дефібриляція проводилась по 4 рази, а протягом 4 хв — по 5-6 раз. Коли загальна кількість розрядів досягла 32, з'явилась пульсація на сонній артерії, на ЕКГ зафіксований синусовий ритм (рис. 2), АТ 180/100 мм рт. ст., ЧСС 100/хв, ЧД 20/1 хв.

Хворому розпочато внутрішньовенне крапельне введення аміодарону 300 мг на 200 мл ізотонічного розчину NaCl, розчину магнію сульфату 25% 5 мл, натрію гідрокарбонату 4% 60 мл. Усі перераховані вище заходи тривали протягом 38 хв.

Після надання допомоги хворий прийшов до свідомості, АТ 150/80 мм рт. ст., ЧСС 84/хв, ЧД 20/хв, на ЕКГ — ритм синусовий, ішемічна фаза ІМ задньої стінки лівого шлуночка (рис. 3, 4).

Пацієнт розміщений у блоці інтенсивної терапії. Післяреанімаційний період ускладнився гострим психозом. Психомоторне збудження усувалося внутрішньовенним введенням галоперидолу 3 мл 0,5% розчину, натрію оксибутирату 10 мл. На другу добу у зв'язку з появою клінічних ознак гострої лівошлуночкової недостатності виконані внутрішньовенні інфузії фуросеміду 4 мл 1% розчину, розчину калію і магнію аспарагіату 5 мл.

Після курсу лікування хворий через місяць виписаний зі стаціонару у задовільному стані. Діагноз при виписці: ІХС. Крупновогнищевий інфаркт міокарда задньої стінки лівого шлуночка від 19.02.14 р. СН ІІІ ст. Зупинка кровообігу, ефективна реанімація від 19.02.14 р.

Цей унікальний у своєму роді випадок переконав нас у тому, що реанімацію слід проводити всім хворим незалежно від тяжкості стану. Даний випадок свідчить про те, що успішна реанімація можлива при умові грамотних, безперервних та наполегливих дій медичного персоналу. Запорука успішної реанімації — негайний початок лікування, проведення його кваліфікованими фахівцями з використанням сучасної клініко-діагностичної апаратури та медикаментів. Крім того, слід урахувати, що кожен випадок навіть неефективної реанімації є корисним тренуванням персоналу, перевіркою його готовності до проведення комплексу невідкладних заходів.

Література

- Коваленко В.Н. Нарушения сердечного ритма и проводимости. Руководство для врачей / В.Н. Коваленко, О.С. Сычев. — Киев, 2009. — 654 с.
- Корячкин В.А. Интенсивная терапия угрожающих состояний / В.А. Корячкин, В.И. Страшнов. — Санкт-Петербург, 2002. — 286 с.
- Мала Л.Т. Невідкладна допомога в кардіології / Л.Т. Мала, В.Л. Волков, С.М. Коваль. — Київ: Здоров'я, 1999. — 320 с.
- Нейко Є.М. Аритмії серця: монографія / Є.М. Нейко, І.Г. Купновицька, І.П. Вакалюк. — Івано-Франківськ: Місто-НВ, 2004. — 144 с.
- Нейко Є.М. Медицина катастроф. Базові схеми лікування невідкладних станів: навч. посібник / Є.М. Нейко, О.В. Волошинський, І.І. Тітов. — Івано-Франківськ, 2003. — 170 с.
- Підгірний Я.М. Стандарти серцево-легеневої та мозкової реанімації в Україні / Я.М. Підгірний, З.Т. Гузар, С.І. Степанишин, Р.Р. Волошук // Главный врач. — 2010. — №7. — С. 60-61.
- Раптова кардіальна смерть: фактори ризику та профілактика. Рекомендації Українського наукового товариства кардіологів. — Київ, 2003. — 73 с.
- French J.K. Clinical implications of the new definition of myocardial infarction / J.K. French, H.D. White // Heart. — 2004. — Vol. 90. — P. 99-106.
- Holland R.P. Precardial and epicardial surface potentials during myocardial ischemia in the pig. A theoretical and experimental analysis of the TQ and ST segments / R.P. Holland, H. Brooks // Circ. Res. — 1975. — Vol. 37. — P. 471-480.
- Roger V.L. Redefinition of myocardial infarction: prospective evaluation in the community / V.L. Roger, J.M. Killian, S.A. Weston, A.S. Jaffe, J. Kors, P.J. Santrach, H. Tunstall-Pedoe, S.J. Jacobsen // Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P. 790-797.
- The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined — A consensus document of the Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction / Eur. Heart. J. — 2000. — Vol. 21. — P. 502-513.
- Wang K. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction / K. Wang, R.W. Asinger, H.J. Marriott // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 235-248.
- Zimetbaum P.J. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction / P.J. Zimetbaum, M. E. Josephson // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 933-940.

Показания к применению антагонистов альдостерона: описательный обзор профилей безопасности (эплеренон и спиронолактон)

Эффективность и безопасность эплеренона и спиронолактона изучались в различных популяциях пациентов, в том числе перенесших инфаркт миокарда, с артериальной гипертензией (АГ) и сердечной недостаточностью (СН). В результате АМР были включены в различные национальные и международные терапевтические руководства. Выбор фармакологического агента для применения по тому или иному показанию зависит от многих факторов, включая профиль побочных эффектов и соотношение «стоимость/эффективность». При назначении спиронолактона проблемой являются потенциальные метаболические, антиандрогенные и прогестагенные побочные эффекты, в частности гиперкалиемия, гинекомастия, нарушения менструального цикла и острое повреждение почек. В настоящем обзоре мы попытались сравнить частоту побочных эффектов спиронолактона и эплеренона, наблюдавшихся в обсервационных и систематических исследованиях в разных популяциях пациентов, чтобы помочь клиницистам сделать правильный выбор в назначении АМР в различных клинических ситуациях.

Биологические эффекты альдостерона

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.

Клиническая фармакология антагонистов альдостерона

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 (9 α , 119 α -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, канреонат, 7 α -тиометилспиронолактон (IV) и 6-гидрокси-7 α -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 6 β -ОН-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 высокополиморфной 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 обуславливает 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, наблюдавшаяся в обсервационных и рандомизированных исследованиях.

Зависит ли риск развития гиперкалиемии, связанный с лечением АМР, от наличия у пациента того или иного заболевания?

Роль спиронолактона и эплеренона, включая клиническую эффективность и фармакоэкономические показатели, изучалась в широком спектре кардиоваскулярного риска. В сравнительных анализах

исследований АМР сообщалась разная частота гиперкалиемии на фоне терапии АМР, в зависимости от клинических условий и заболеваний, служивших показаниями к назначению этих препаратов. Тем не менее объективное сравнение частоты гиперкалиемии у больных, получавших спиронолактон или эплеренон, затруднено вследствие ограниченного числа прямых сравнительных исследований. В результате до конца не установлено, связана ли гиперкалиемия, возникающая при лечении АМР, с повышенными заболеваемостью и смертностью.

Сердечная недостаточность

Результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) спиронолактона и эплеренона при застойной сердечной недостаточности (СН) свидетельствуют об отсутствии влияния на заболеваемость и смертность, несмотря на значительное изменение уровней калия по сравнению с исходными. 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 обсервационных 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. Несомненное соответствие результатов обсервационных исследований и РКИ может объясняться рядом факторов, в том числе различиями в дозировках блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), применявшихся в этих исследованиях. Кроме того, в обсервационных 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 АМР, в частности эплеренона. 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 м²) 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 включения и исключения. Большинство обсервационных 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.

Таким образом, 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.

Артериальная гипертензия

Учитывая ограниченное количество сравнительных исследований эффективности спиронолактона и эплеренона, сравнение частоты гиперкалиемии в этой популяции больных является затруднительным. В целом частота этого побочного эффекта у пациентов с АГ варьировала от 3 до 36%. В недавно проведенном исследовании (Khosla et al., 2009) было установлено, что 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 м²) (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 гиперкалиемии. При этом степень гиперкалиемии прямо коррелировала со степенью контроля.

Отличаются ли АМР по частоте гендерных побочных эффектов?

В соответствии с современными представлениями главным фактором, определяющим риск прогестерониндуцированных побочных эффектов АМР, являются различия в структуре препаратов.

Спиронолактон

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, которые наблюдались в обсервационных и систематических исследованиях. Среди вышеперечисленных побочных эффектов наиболее часто отмечаются 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; $p\leq 0,001$). Эти цифры резко контрастируют с результатами других исследований со спиронолактоном, в которых гинекомастия относительно хорошо переносилась. Например, в исследовании CircoGia 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 обсервационных исследованиях объясняется менее строгими и менее контролируемыми 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 гг.), 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.

Эплеренон

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 исследовании EMPHASIS-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.

Прямые сравнительные исследования спиронолактона и эплеренона

Проведено несколько исследований, в которых оценивались сравнительные эффективность и безопасность эплеренона и спиронолактона. 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

Ключевые положения
Клиническая фармакология - Альдостерон оказывает плеiotропные эффекты на различные органы и системы. - Клинические эффекты альдостерона опосредуются МР-зависимым и МР-независимым механизмами. - Относительный вклад этих механизмов в развитие значимых клинических эффектов альдостерона остается не ясным.
Клиническая фармакология антагонистов альдостерона - Спиронолактон и эплеренон – синтетические стероиды, действующие путем конкурентного ингибирования МР. - Оба препарата обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь. - Спиронолактон подвергается метаболизму I фазы в печени до активных метаболитов, которые отвечают за его пролонгированное время полужизни. - Эплеренон метаболизируется высокополиморфным ферментом CYP3A4 до неактивных 6β-ОН-эплеренона 21-гидроксиплеренона. - Вследствие метаболизма эплеренона посредством CYP3A4 существует потенциал лекарственных взаимодействий.
Побочные эффекты - Из-за ограниченного количества прямых сравнительных исследований АМР сравнение частоты гиперкалиемии при лечении этими препаратами затруднительно. - Частота побочных эффектов, включая заболеваемость и смертность, при использовании АМР в обсервационных исследованиях и РКИ существенно различалась. - Некоторые сопутствующие заболевания и одновременный прием определенных препаратов, включая нефротоксические препараты, оказывают значительное влияние на распространенность гиперкалиемии у пациентов, получающих АМР. - У пациентов с АГ, принимающих АМР, одновременный прием таких препаратов, как ИАПФ и БРА, вносит существенный вклад в повышение риска гиперкалиемии и острого повреждения почек. - Спиронолактон обладает структурной схожестью с прогестероном, следствием чего является его неселективность в отношении минералокортикоидных, андрогенных и прогестероновых рецепторов. - Благодаря высокой МР-селективности эплеренон ассоциируется с низкой частотой гендерных побочных эффектов по сравнению со спиронолактоном, о чем свидетельствуют результаты как обсервационных исследований, так и РКИ

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 группы спиронолактона развилось межменструальное кровотечение. В исследовании Karagiannis и соавт. (2008) 34 участников 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 адьювантную 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.

Фармакогенетика

Эплеренон метаболизируется убиквитаратарным цитохромом (CYP) 3A4. Этот фермент является высокополиморфным и отвечает за метаболизм до 50% всех препаратов и других ксенобиотиков, доступных для клинического использования. Следовательно, при одновременном применении эплеренона и индукторов или ингибиторов CYP3A4 существует потенциал лекарственных взаимодействий. Как полиморфные формы CYP3A4 влияют на биораспределение эплеренона и его кардиоваскулярные протекторные эффекты, на сегодня не установлено. В отношении других препаратов, в частности тиенопиридинов (клопидогрель), значимость полиморфизмов системы цитохрома для их метаболизма в настоящее время является предметом дискуссий. Противогрибковые препараты класса имидазолов, такие как кетоконазол, ингибируют CYP3A4

и предположительно могут повышать токсичность эплеренона, однако это не было доказано в исследованиях. До получения соответствующих данных одновременного назначения этих двух препаратов следует избегать. Другие ингибиторы CYP3A4, включая ингибиторы протеазы ВИЧ (саквинавир, ритонавир) и макролидные антибиотики (эритромицин, кларитромицин), также не рекомендуется применять с эплереноном. Если же такое назначение необходимо, доза эплеренона должна быть снижена.

Выводы и перспективы

Результаты обсервационных исследований и РКИ продемонстрировали высокую клиническую ценность и безопасность спиронолактона и эплеренона в широком спектре кардиоваскулярного риска. Потенциальные геномные и негеномные побочные эффекты, ассоциированные с этими препаратами, ограничивают их применение у некоторых пациентов. Тем не менее при условии адекватного мониторинга многих побочных эффектов, включая гиперкалиемию и острое повреждение почек, можно избежать. Применение эплеренона связано с достоверно более низким риском гендерных побочных эффектов. Этот препарат метаболизируется высокополиморфным ферментом CYP3A4, что обуславливает потенциал значимых взаимодействий при одновременном назначении с лекарственными средствами – индукторами или ингибиторами CYP3A4. В ситуациях, когда требуются показания к применению спиронолактона или эплеренона, последний является препаратом выбора вследствие более низкого риска гендерных побочных эффектов. По другим МР-ассоциированным побочным эффектам, в частности гиперкалиемии, спиронолактон и эплеренон сопоставимы. В реальной практике решение о назначении того или иного препарата будет зависеть от множества факторов, включая профиль безопасности, соотношение «стоимость/эффективность» и опыт клинического применения.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении.

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.

Перевод с англ. **Алексея Терещенко**



Стратифікація ризику як найважливіший аспект ведення пацієнтів з ГКС

Гострий коронарний синдром (ГКС) – дуже важливий етап в еволюції ішемічної хвороби серця (ІХС), який характеризується високим рівнем летальності хворих. Можливості зниження ризику смерті пацієнтів з ГКС значною мірою залежать від того, наскільки правильно здійснюється стратифікація ризику. Ця проблема обговорювалася в ході науково-практичної конференції «Актуальні питання кардіології та кардіохірургії», яка відбулася 28 лютого в Інституті серця МОЗ України (м. Київ). Завідувач кафедри функціональної діагностики Національної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Олег Йосипович Жарінов представив доповідь «Стратифікація ризику і ведення пацієнтів, які перенесли ГКС».



О.Й. Жарінов

— Рівень смертності хворих у перший рік після виникнення гострого інфаркту міокарда (ІМ) становить не менше 10%, у подальшому — 5% на рік. 85% летальних випадків відбуваються внаслідок ІХС, з них 50% — у перші три місяці, 33% — у перші три тижні після події. Тому дуже важливим є перший етап ведення пацієнтів на ГКС — стратифікація серцево-судинного (СС) ризику. Від результатів стратифікації ризику залежать два наступних етапи ведення цих хворих — тактика медикаментозного лікування та вирішення питання про застосування інвазивних методів лікування ГКС (негайне здійснення в гострій ситуації коронарографії і ревазуляризації або оцінка потреби в цих процедурах).

У стратифікації ризику при ГКС слід дуже чітко виокремлювати два поняття. Перше — рання стратифікація ризику, яка здійснюється на самому початку ведення пацієнтів та визначає черговість застосування терапевтичних засобів, прогноз, стратегію ведення впродовж госпітального періоду, і друге — стратифікація ризику після перенесеного ІМ. Остання здійснюється по закінченні госпітального етапу з метою визначення подальшого прогнозу та довгострокової стратегії лікування.

Сьогодні є чимало критеріїв та інструментів для визначення як найближчого, так і довгострокового прогнозу хворих із ГКС. Головний критерій для оцінки прогнозу щодо перебігу ГКС — наявність у пацієнта з ГКС проявів серцевої недостатності (СН). З метою виявлення цих ознак використовують класифікацію Кілліпа. Існує прямий зв'язок між класом СН за цією класифікацією і рівнем летальності хворих із ГКС. Особливості дисфункції міокарда при ГКС можливо оцінити також за допомогою інвазивного гемодинамічного обстеження — визначення тиску заклинювання у легеневих капілярах та серцевого індексу (використовується класифікація Форестера). Крім того, існує багато простих клінічних критеріїв, які дозволяють орієнтовно оцінити гемодинаміку в деяких ситуаціях.

Важливим предиктором ризику у пацієнтів з ГКС є зміни на ЕКГ. Установлено, що найбільш несприятливим є прогноз при наявності депресії сегмента ST, тоді як для пацієнтів з інверсією зубця Т ризик є суттєво нижчим і наближається до такого у хворих без суттєвих змін на ЕКГ.

Ще одна важлива кардіографічна ознака, яку маємо враховувати, — наявність порушень ритму серця. Вплив цих порушень на рівень смертності пацієнтів з ГКС був підтверджений у здійсненому нами дослідженні,

результати якого показали, що ускладнення ІМ першим епізодом фібриляції передсердь (ФП) зумовлювали погіршення виживаності хворих у 4 рази. У перелік ЕКГ-критеріїв ризику включені також: передня локалізація ІМ/стійка елевация сегмента ST, патологічний зубець Q у багатьох відведеннях, не-Q ІМ, наявність фонової гіпертрофії лівого шлуночка, реципрокна депресія сегмента ST, стійка депресія сегмента ST, тривале збільшення інтервалу QT, порушення провідності/блокади серця, синусова тахікардія/ФП.

Сьогодні підходи до стратифікації ризику у пацієнтів з ГКС у наукових дослідженнях і деяких клініках ґрунтуються на використанні відповідних шкал, які дозволяють оцінити ризик у різні терміни. Наприклад, шкала GRACE застосовується для оцінки ризику на внутрішньогоспітальному етапі ведення хворих на ГКС, шкала TIMI — для ГКС без підйому сегмента ST через 2 тиж після події і т.д. У цих шкалах у якості факторів ризику

із підозрою на ГКС виділити осіб, у яких існує необхідність негайного проведення коронаровентрикулографії (КВГ), тих, кого ще можна спостерігати деякий час, і, нарешті, — суперечливу категорію хворих, у яких надалі може виникнути потреба в більш активному лікуванні. Вказаний поділ має безпосередні наслідки для медикаментозної терапії, яка призначається різним категоріям пацієнтів на ГКС без підйому сегмента ST залежно від ступеня ризику (рис.). Як можна побачити, КВГ посіла дуже важливу позицію в сучасних загальних алгоритмах ведення хворих з ГКС без підйому сегмента ST, як і в цілому при ГКС. З позицій інвазивної тактики та стратегії ведення цих пацієнтів можна констатувати, що впровадження цієї процедури на ранніх термінах розвитку ГКС стало найбільш вагомим кроком на шляху вдосконалення діагностики і лікування цього захворювання. Це суттєво вплинуло на прогноз хворих ІМ, і, за результатами деяких досліджень, інвазивні

процедури дозволяють знизити смертність до рівня $\leq 5,3\%$.

Від стратифікації ризику у пацієнтів з ГКС залежать певні аспекти медикаментозного лікування. Це можна продемонструвати на прикладі антитромботичної терапії. При всіх формах ГКС антитромботична терапія включає призначення ацетилсаліцилової кислоти (АСК) — препарату, який використовується в клінічній практиці вже понад сто років. АСК має клас і рівень доказів ІА в сучасних європейських рекомендаціях по веденню хворих з ГКС, і сьогодні неможливо уявити схему лікування таких пацієнтів без цього препарату. Але співвідношення «користь/ризик» при її застосуванні різняться залежно від ситуації. Так, найбільша користь і сприятливе співвідношення «користь/ризик» при застосуванні АСК спостерігаються у хворих з нестабільною стенокардією, тобто з активною ішемією міокарда. Достатньо високою є користь прийому АСК у пацієнтів з перенесеним гострим ІМ, гострими порушеннями кровообігу мозку, стабільною стенокардією.

Застосування АСК у комбінації з інгібітором рецепторів P2Y₁₂ є сучасним стандартом лікування хворих з ГКС, ІМ і нестабільною стенокардією.

Таблиця 1. Рання стратифікація ризику у пацієнтів з ГКС без елевачії сегмента ST			
Оцінювальні критерії	Низький ризик	Проміжний ризик	Високий ризик
Анамнез	• Стенокардія напруги II ФК • <2 факторів ризику • Тропоніни (-)	• Поступове (>4 тиж) прогресування до III-IV ФК • Два серцевих фактори ризику	• Швидке (<4 тиж) прогресування до III-IV ФК • Літній вік • Діагностована раніше ІХС • Після ІМ (<6 тиж)
Фізикальні дані	Без патологічних знахідок з боку СС-системи	• Захворювання/шум над периферичними артеріями • Послаблений пульс	• Гемодинамічна нестабільність • Ознаки СН • Ритм галопу • Вологі хрипи
ЕКГ	Нормальна/мінімальні зміни	Мінімальні зміни сегмента ST/зубця Т	Депресія сегменту ST ≥ 1 мм

фігурують клінічні, ехокардіографічні, деякі лабораторні показники, а також ціла низка супутніх хвороб та особливості фонового лікування.

Окремо слід приділити увагу ІМ з і без елевачії сегмента ST, значні відмінності щодо ступеня ризику у порівнянні з ІМ з елевачією сегмента ST спостерігаються лише на ранніх етапах розвитку захворювання. Безпосередньо на фоні події прогноз є значно гіршим у пацієнтів з ІМ з елевачією сегмента ST, тоді як з часом різниця поступово зменшується. ІМ без підйому сегмента ST невинувато називають «незавершеним» ІМ — такі хворі потребують надзвичайно великої уваги, особливо з точки зору застосування інвазивних підходів і проведення ангіографічних досліджень.

Пацієнтів з ГКС без підйому сегмента ST поділяють на три групи: низького, проміжного і високого ризику (табл. 1). Цей поділ є надзвичайно важливим, оскільки дозволяє серед хворих

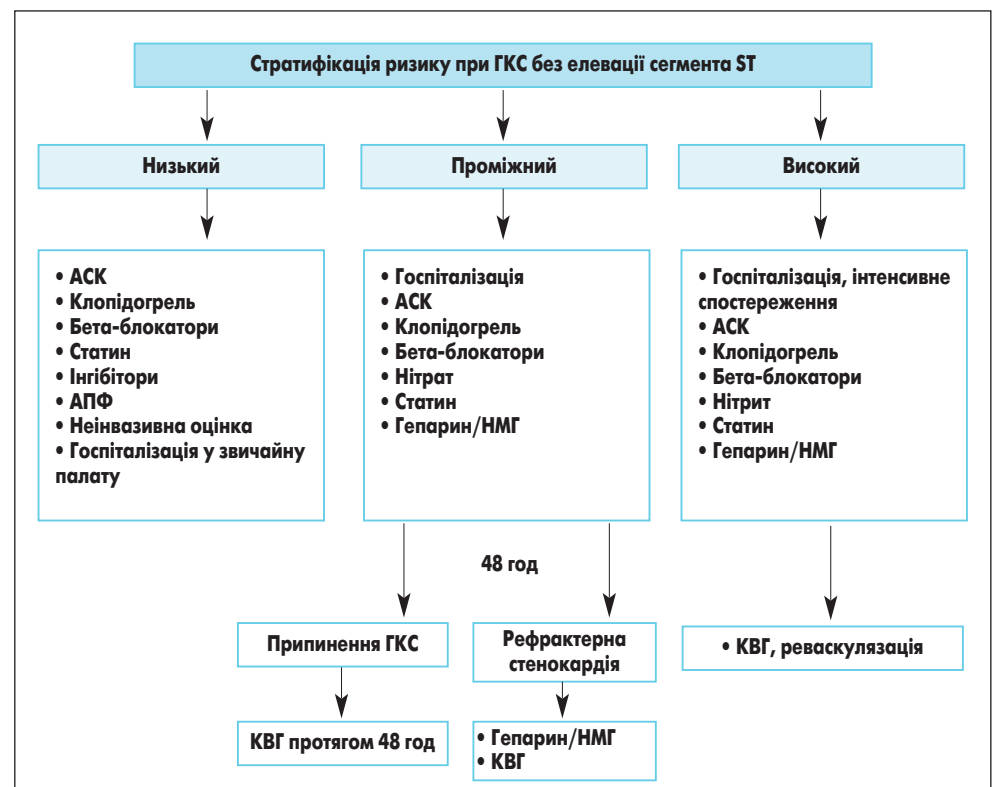


Рис. Стратифікація ризику при ГКС без елевачії сегмента ST: медикаментозна терапія

Але складним питанням у веденні пацієнтів з ГКС є поєднане застосування антикоагулянтів і антиагрегантів, особливо довготривале. Це питання пов'язане зі змінами в коагуляційній системі крові після розвитку ГКС, а саме з підвищенням рівня тромбіну. Отже, у розвитку тромботичних ускладнень після ГКС значну роль поряд з активацією тромбоцитів відіграє другий механізм – активація коагуляційного каскаду. Встановлено, що ця активація є довготривалою (Morlini P.A., 1994). Власне, цей факт у свій час став підставою для розгляду питання щодо доцільності застосування антикоагулянтів при ІМ. І сьогодні застосування низькомолекулярних гепаринів (НМГ) є стандартом лікування цього захворювання. Але НМГ при гострому ІМ призначаються на 5-8 днів, тоді як рівень тромбіну залишається підвищеним більш тривалий час (6 міс і довше). Для довготривалої профілактики у деяких випадках використовують варфарин. Це стосується, наприклад, хворих з ФП і супутнім ІМ або хворих з ФП, яким проводиться стентування. У таких випадках зажди виникають питання: чи слід залишити в схемі лікування препарати, які пацієнт приймав раніше, і чи можливо поєднувати варфарин або сучасні пероральні антикоагулянти з одним або двома антиагрегантами? Останнє питання є надзвичайно гострим, і його вирішення має впливати на вибір типу стента в деяких клінічних ситуаціях (у тому числі гострих). Обговорюючи його, слід мати на увазі не тільки варфарин, але й нові пероральні антикоагулянти, які все ширше застосовують у клінічній практиці.

Таблиця 2. Стратифікація ризику за даними навантажувальних тестів через ≥3 тиж після ІМ		
Низький ризик	Проміжний ризик	Високий ризик
• ≥8 MET • Без симптомів	• ≤8 MET • Стенокардія при помірному навантаженні • Анамнез СН	• ≤5 MET • Гіпотензія під час навантажувальних проб • Ішемія при низькому рівні навантаження • Збереження ішемії після навантаження • Тривала аритмія

Проте у цьому випадку мова йде про використання пероральних антикоагулянтів у дозах звичайних для профілактики інсульту при ФП, а можливості використання їх у схемах потрійної антитромботичної терапії при поєднанні ФП і ГКС на сьогоднішній день лише вивчаються в клінічних дослідженнях. Фактично єдиним сучасним пероральним антикоагулянтом, який довів свою ефективність при тривалому застосуванні у хворих після ГКС і призначався додатково до звичайної подвійної антитромботичної терапії у наднизькій дозі – 2,5 мг 2 рази на добу відразу після відміни НМГ, є інгібітор фактора Ха ривароксабан. Цей підхід дозволяє на третину зменшити як СС-смертність, так і загальну смертність у пацієнтів з ГКС, а правильний відбір хворих для призначення ривароксабану дозволяє досягти найбільш вигідного співвідношення «користь/ризик». За розрахунками ривароксабан дозволяє запобігти 159 незворотним ішемічним подіям (СС-смерть, ішемічний інсульт, інфаркт міокарда) ціною трьох незворотних ускладнень, пов'язаних із кровотечами (летальні кровотечі та симптомні внутрішньочерепні крововиливи). Сьогодні в керівництвах

Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України ривароксабан у дозі 2,5 мг на добу рекомендовано до застосування у пацієнтів з ГКС із підвищеним ризиком ішемічних подій (наприклад, із повторним ГКС, СН, цукровим діабетом), які вже приймають один або два антиагреганти (АСК або АСК + клопидогрель). Не слід призначати ривароксабан хворим з інсультом/транзиторною ішемічною атакою в анамнезі і пацієнтам з надмірним ризиком кровотеч. На завершення хочеться звернути увагу лікарів на деякі аспекти стратифікації ризику у хворих, що перенесли ГКС. На мою думку, це велика проблема, отже доступні методи обстеження, які могли б надати інформацію щодо ступеня ураження серця (прояви ішемії міокарда тощо), українські лікарі використовують недостатньо активно. Наприклад, на сьогодні досить інформативним і найдоступнішим є метод із використанням навантажувальних тестів з реєстрацією ЕКГ, який є показаним більшості пацієнтів після ГКС. Цей метод дозволяє поділити хворих на три групи за ступенем ризику і визначити підходи до їх подальшого ведення (табл. 2). Доступним

методом є також моніторування ЕКГ за Холтером, яке дозволяє виявити наявність маркерів раптової серцевої смерті, наприклад шлуночкових аритмій. У пацієнтів з низькою фракцією викиду в ряді ситуацій доцільно проводити КВГ з урахуванням можливості вирішення частини проблем за допомогою реваскуляризації міокарда. Слід пам'ятати, що шлуночкові порушення ритму та дисфункція лівого шлуночка є взаємопотенціюючими факторами ризику смерті, і їх поєднання є важливим предиктором раптової серцевої смерті після перенесеного ІМ. З огляду на сучасні показання до проведення КВГ, цієї процедури потребує більшість пацієнтів, отже її проведення доцільне при високому ризику ускладненого ІМ, залишкової ішемії, а також у хворих молодого віку, фізично активних або з проявами тривоги щодо власного стану. Але треба розуміти, що КВГ найчастіше є «містком» до реваскуляризації і пацієнт має бути налаштований на цю тактику лікування. Таким чином, стратифікація ризику – найважливіше питання на всіх етапах ведення хворих з ГКС, вирішення якого допоможе правильно визначити стратегію лікування і, як наслідок, покращити прогноз пацієнтів у цілому. Зокрема, правильне використання сучасних підходів до медикаментозного лікування з позицій доказової медицини дає можливість суттєво знизити ризик СС-смерті.

Підготувала **Наталія Очеретяна**



ПЕРЕДПЛАТА НА 2014 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2014 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 521-86-98.

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 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) 521-86-98, e-mail: podpiska@health-ua.com

С.Т. Зубкова, д.м.н., профессор, ГУ «Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ

Сердечно-сосудистые нарушения при заболеваниях паращитовидных желез

Ионам кальция принадлежит важная роль в биологических процессах. Поддержание внеклеточной концентрации ионов кальция в узких пределах имеет огромное значение для функционирования многих тканей. В скелетной и сердечной мышце перемещение ионов кальция между цитозолем и саркоплазматическим ретикуломом является необходимым для сокращения и расслабления. Концентрация свободных ионов кальция влияет на нейромышечную возбудимость и другие функции клеток и находится под гормональным контролем, главным образом со стороны паратиреоидного гормона. При их слишком высокой концентрации в крови могут возникать аритмии вплоть до фибрилляции желудочков сердца. При низком содержании кальция в плазме возбудимость скелетной мышцы возрастает, а при высоком – угнетается. Кальций необходим для секреторной активности практически всех эндо- и экзогенных железистых клеток. Помимо регуляторной активности, кальций является основным компонентом костного скелета.

В организме молодого человека с массой тела 70 кг содержится около 1100 г (27,5 моль) кальция, из которых 99% – в скелете в форме гидроксиапатита. Примерно 1% кальция (около 1 г) содержится в мягких тканях и во внеклеточном пространстве, где он принимает участие во всех биохимических процессах. Кальций в плазме крови при норме 10 мг/дл (5 мекв/л, 2,5 ммоль/л) частично связан с белками (1,16 ммоль/л) и частично растворенный, свободный (1,34 ммоль/л). Свободный, ионизированный кальций в жидкостях организма – жизненно необходимый вторичный менеджер, который необходим для коагуляции крови, сокращения мышц и нервной деятельности. В плазме крови кальций связывается с белками крови, около 80% – с альбуминами и 20% – с глобулинами. Концентрация кальция в плазме регулируется с высокой точностью, изменение ее всего на 1% приводит в действие гомеостатические механизмы, восстанавливающие равновесие.

В регуляции гомеостаза Ca^{2+} принимают участие три основных гормона:

- паратгормон (ПТГ), секретируемый паращитовидными железами (ПЩЖ);
- кальцитонин (КТ), секретируемый щитовидными железами;
- наиболее важный метаболит витамина D – 1,25-дигидроксистероидкальциферол [$1,25(OH)_2D_3$].

Паратгормон – линейный полипептид с молекулярной массой 9500, который имеет 84 аминокислотных остатка. Паратгормон взаимодействует с плазматическими рецепторами, что приводит к активации аденилатциклазы и повышению концентрации цАМФ как в крови, так и в моче.

Действие ПТГ направлено на сохранение кальция в организме и увеличение его содержания путем стимуляции резорбции Ca^{2+} из костей, извлечения кальция из клубочкового фильтрата и ускорения образования $1,25(OH)_2D_3$ в почках, что приводит к усилению абсорбции Ca^{2+} из кишечника. Он уменьшает уровень фосфата в плазме крови и увеличивает экскрецию фосфата с мочой путем уменьшения реабсорбции фосфата в проксимальных канальцах. Паратгормон также оказывает действие на обмен фосфора и магния. В организме содержится 500-800 г фосфора (85% в скелете и 15% в мягких тканях) и 25 г магния (65% в скелете и 35% в мягких тканях).

$1,25(OH)_2D_3$ – стероидный гормон, образующийся из витамина D, синтез и секрецию которого регулируют кожа, печень и почки, а также немаловажное значение имеет диета. Витамин D_2 поступает в организм с пищей, а D_3 синтезируется в коже. Оба витамина в печени гидроксилируются 25-гидроксилазой с образованием 25-гидроксивитамина D_2 и D_3 . Обе формы витамина циркулируют в крови, и их биологическая активность одинакова. Секреция витамина D_3 увеличивает скорость всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте.

Кальцитонин – кальцийснижающий гормон; пептид, состоящий из 32 аминокислот, который секретируется парафолликулярными клетками (К-клетками) щитовидной железы, происходящими из нервного гребешка. Основные стимулы его секреции – повышенный уровень Ca^{2+} в сыворотке крови, некоторые гормоны желудочно-кишечного тракта, особенно гастрин. Секреция КТ наблюдается только при значительном увеличении их уровня. КТ ингибирует резорбцию костей, тормозя выход органических и минеральных компонентов кости из костного матрикса, что приводит к снижению уровня гидроксипролина Ca^{2+} и фосфата в моче. В норме его уровень колеблется от 5 до 100 пг/мл.

Гомеостаз кальция может нарушаться при различных патологических состояниях – гиперпаратиреозе (ГПТ), гипопаратиреозе, остеопорозе, болезни Педжета, медуллярном раке щитовидной железы, поражениях почек, рахите, панкреатите и множестве других гиперкальциемических состояний. Большинство синдромов с гиперкальциемией имеют следующие первичные эффекты: повышенная костная резорбция, повышенная почечная реабсорбция или сниженная экскреция и повышенная кишечная абсорбция.

Гиперпаратиреоз

Распространенность ГПТ составляет 35-50 случаев на 100 тыс. населения, и у 85% больных основной причиной его развития является аденома одной из ПЩЖ, у 14% – гиперплазия и у 1% – карцинома. Иногда заболевание развивается в сочетании с другими эндокринными неоплазиями (МЭН I и II). Пик заболеваемости приходится на возраст 40-50 лет, в 2 раза чаще заболевание развивается у женщин, и в возрастной группе старше 60 лет соотношение достигает 1:3. Гиперпаратиреоз нередко имеет бессимптомное течение и в 50% случаев обнаруживается случайно – после биохимического скринингового исследования и выявления гиперкальциемии. Установлена высокая смертность при ГПТ, и причиной летальных исходов являются сердечно-сосудистые события, риск развития которых увеличен при указанной патологии.

Выделяют следующие клинические формы ГПТ: костную форму, которая встречается у 42% больных, висцеропатическую (36% пациентов) и смешанную (22% больных). Клинические проявления этих форм ГПТ представлены в таблице 1. Каждая из этих форм заболевания может сочетаться с сердечно-сосудистыми нарушениями, симптомы которых могут наблюдаться даже у лиц с минимальным или бессимптомным течением ГПТ. Более частой жалобой у пациентов с ГПТ является мышечная слабость. Некоторые исследователи настаивают на выделении более редких клинических вариантов – суставного, кожно-аллергического, ревматоидного, миалгического,

сердечно-сосудистого. Однако следует отметить, что редко удается выделить в «чистом» виде ту или иную форму ГПТ и в большинстве случаев можно говорить о превалировании той или иной формы заболевания.

Развивающиеся структурные и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у пациентов с первичным либо вторичным ГПТ связаны непосредственно с увеличенным уровнем ПТГ и нарушениями фосфорно-кальциевого обмена.

Первичный ГПТ связан с гиперсекрецией ПТГ ПЩЖ в результате их гиперплазии (2-6%) или развития опухоли (солитарная – у 80-90% или множественная – у 2-3% пациентов, аденома, рак – у 0,5-3%) и характеризуется увеличением уровня кальция и снижением уровня фосфора в сыворотке крови, симптомокомплексами костных и почечных изменений, нарушением функции желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

При ГПТ у 10-40% больных регистрируется повышение артериального давления, и его уровень коррелирует с уровнем ПТГ в крови. Частота первичного ГПТ как причины развития артериальной гипертензии составляет 0,1-0,2% среди всех причин артериальной гипертензии в общей популяции. По данным различных исследователей, артериальная гипертензия встречается у 10-70% больных первичным ГПТ.

Артериальная гипертензия носит систолический характер, рефрактерна к лечению, сочетается с ранними повреждениями органов-мишеней, возникающими раньше, чем при эссенциальной гипертензии, сопровождается гипертрофией левого желудочка и



С.Т. Зубкова

укорочением интервала QT, фиксируется на фоне повышенной утомляемости, болей в костях и суставах, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, остеопороза, полиурии, полидипсии, формирования камней в мочеполовых органах и нарушений электролитного баланса (гипокалиемия, гипофосфатемия, гиперкальциурия, гиперфосфатурия). Формирование артериальной гипертензии связывают с гиперкальциемией, нарушением функции почек, активацией ренин-альдостероновой системы.

Гиперкальциемия может быть причиной снижения частоты сердечных сокращений, на ее фоне диагностируется расширение комплекса QRS и увеличение продолжительности зубца Т. Зубец Т может быть закругленным, сниженной амплитуды, сглаженным, двухфазным или отрицательным. При гиперкальциемии регистрируется укорочение интервала от начала зубца Q до начала зубца Т (укорочение сегмента ST). Степень этого укорочения обратно пропорциональна уровню кальция в крови. Установлено также укорочение электрической систолы желудочков – интервала QT, которое также обратно пропорционально уровню Ca^{2+} в крови. При этом может регистрироваться выраженный зубец U. Значительное повышение уровня кальция в крови может сопровождаться удлинением интервала QT, обусловленным увеличением продолжительности зубца Т.

Примером указанных изменений электрической систолы желудочков является ЭКГ больного с ГПТ в дооперационном периоде, у которого при определении уровня кальция в крови выявлено его повышение (4,4 ммоль/л) (рис. 1).

Гиперкальциемия может приводить к нарушению атриовентрикулярной

Таблица 1. Характеристика клинических проявлений при ГПТ

Клинические синдромы	Клинические проявления
Нефропатия	Полиурия, полидипсия вторичная, нефролитиаз, уролитиаз
Нейромиопатия	Миастения, миалгия
Желудочно-кишечные проявления	Язвенная болезнь, гастриты, энтероколиты, панкреатиты
Расстройства высшей нервной деятельности	Психастения, депрессия, нарушение сна
Остеопатии	Остеопороз, переломы, деформации костей, расшатывание и выпадение зубов, фиброзно-кистозный остеоит
Сердечно-сосудистые нарушения	Кальцификация створок клапанов, аритмии, нарушения АВ-проводимости, короткий QT, артериальная гипертензия, удлинение интервала PR и комплекса QRS, гипертрофия левого желудочка

Таблица 2. Группы пациентов с повышенным риском развития нарушений функции ПЩЖ

Гиперпаратиреоз	Гипопаратиреоз
Женщины в период менопаузы	Лица, перенесшие операции в области шеи, в частности удаление щитовидной железы
Лица, у которых отмечен длительный период выраженного дефицита кальция или витамина D в анамнезе	Лица, имеющие близких родственников, страдающих гипопаратиреозом
Пациенты, длительно принимающие литий	Лица, проходившие лучевую терапию по поводу онкологических заболеваний в области шеи
Пациенты, проходившие лучевую терапию по поводу онкологических заболеваний в области шеи	

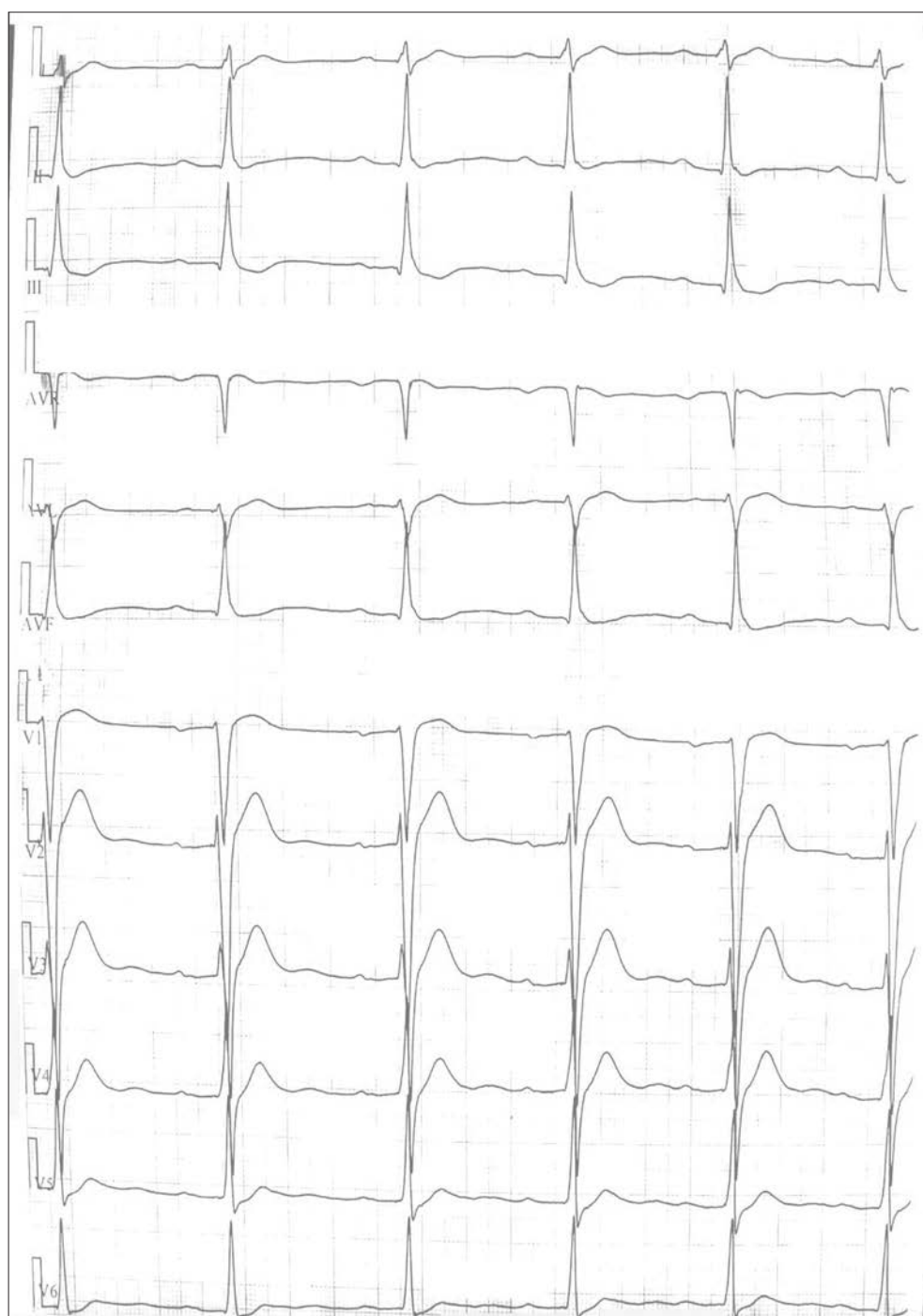


Рис. 1. ЭКГ больного с ГПТ. Уровень кальция – 4,4 ммоль/л, калия – 4,3 ммоль/л. Зарегистрировано укорочение интервала QT (0,300 с при норме 0,340 с), обусловленное укорочением сегмента ST

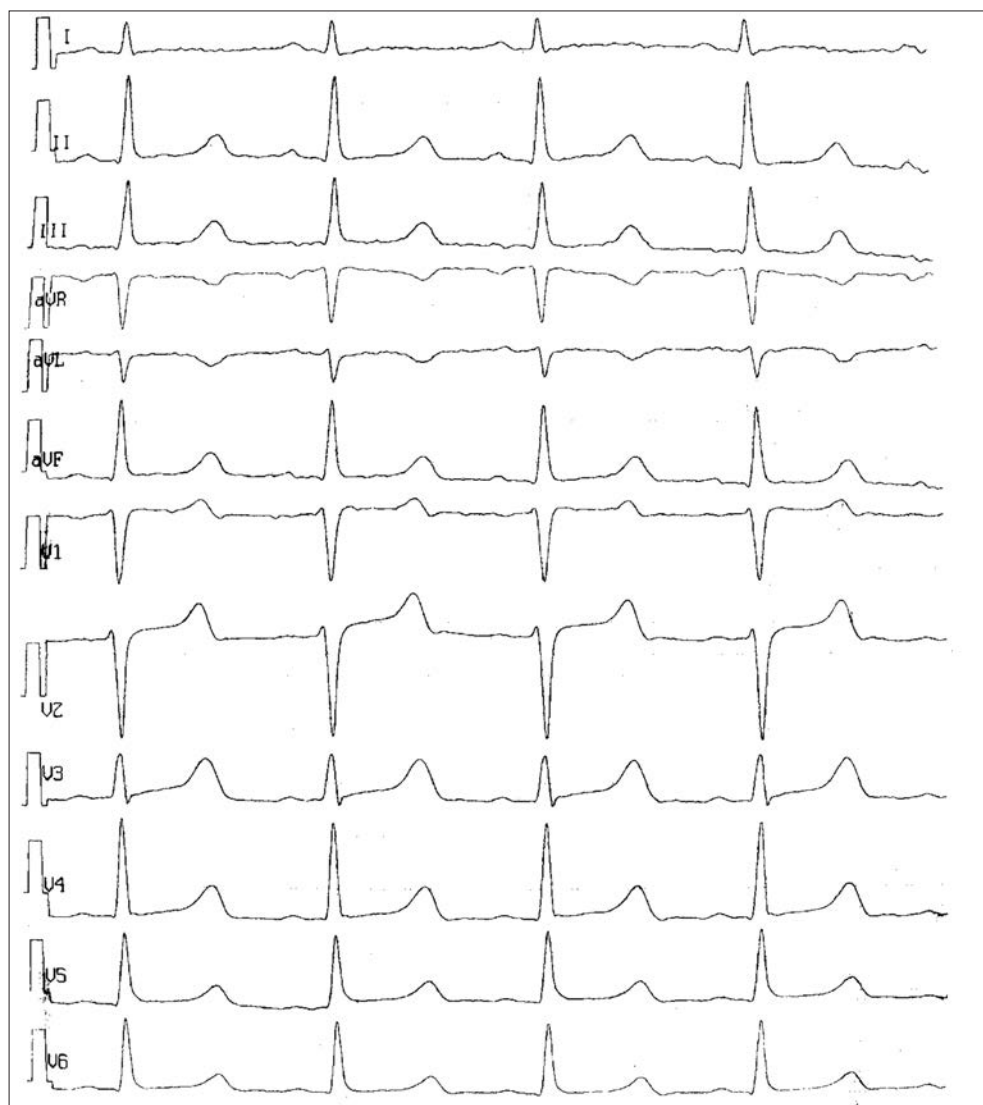


Рис. 2. ЭКГ больного с гипопаратиреозом и послеоперационным гипотиреозом. Выявлено удлинение интервала QT (0,460 с при должной величине 0,350 с), обусловленное удлинением сегмента ST. Уровень кальция – 1,48 ммоль/л, калия – 4,5 ммоль/л

проводимости и развитию атриовентрикулярной блокады различной степени. При очень высокой концентрации кальция (свыше 65 мг%) диагностируется синусовая тахикардия с желудочковыми экстрасистолами и мерцание предсердий или желудочков вплоть до асистолии. Гиперкальциемия усиливает действие наперстянки и, наоборот, повышает возбудимость и чувствительность сердечной мышцы к наперстянке, в результате чего могут возникнуть аритмии с летальным исходом.

Точные уровни кальция и ПТГ, при которых появляются электрокардиографические признаки, не установлены, однако некоторые авторы указывают на появление ЭКГ-признаков при концентрации кальция в сыворотке крови около 15 мг% (нормальная концентрация кальция – 9–11,5 мг%).

Длительная гиперкальциемия сопровождается отложением кальция в фиброзном скелете сердца, клапанах, стенках венечных артерий и кардиомиоцитах. Она является фактором риска развития атеросклероза. В ряде исследований продемонстрирована высокая частота обнаружения кальцификатов при ЭхоКГ сердца у больных с первичным ГПТ. Исследователи отмечают наличие кальцификатов в аортальном клапане у 63% пациентов и в митральном клапане – у 49%, что значительно превосходит показатели группы контроля при идентичном возрасте и поле больных (12 и 15% соответственно). У пациентов выявляется кальцификация створок клапанов и их деформация, а также признаки стеноза и недостаточности аортального и митрального клапанов. Отмечена более высокая частота отложений Ca^{2+} в миокарде (69%) по сравнению с группой контроля (17%), кроме того, обнаружена значительная корреляция между гипертрофией левого желудочка и наличием кальцинатов в миокарде.

Гипопаратиреоз

Гипопаратиреоз – заболевание, вызванное сниженной выработкой ПТГ вследствие удаления или повреждения ПЩЖ во время операции на щитовидной железе, возникшее в результате инфекционного, лучевого, интоксикационного повреждения или нарушения периферической чувствительности к ПТГ; характеризуется нарушением фосфорно-кальциевого обмена, гиперфосфатемией, гипокальциемией, развитием судорожного синдрома вследствие увеличенной возбудимости нервно-мышечного аппарата.

Гипокальциемия – результат сниженного всасывания кальция в кишечнике, снижения его мобилизации из костей, недостаточной реабсорбции кальция в почечных канальцах. При этом нарушается проницаемость клеточных мембран и увеличивается нервно-мышечная возбудимость. Гипокальциемия возможна также при острой или хронической недостаточности почек, дефиците метаболитов витамина D, псевдогипопаратиреозидизме, остром панкреатите.

При тетании увеличивается тонус симпатической нервной системы, проявлениями чего являются бледность, тахикардия, а при преобладании парасимпатического влияния – брадикардия, гипотония. Вследствие спазма гладкой мускулатуры и коронарных сосудов могут возникать симптомы, симулирующие сердечно-сосудистые заболевания (приступы мигрени, стенокардия, бронхиальная астма) и заболевания желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы. Частыми являются симптомы вегетативно-сосудистых нарушений, к которым относятся парестезии, сердцебиение и аритмии.

Гипокальциемия сопровождается увеличением продолжительности электрической систолы желудочков – QT, и степень его удлинения обратно пропорциональна уровню кальция в крови. Может наблюдаться также удлинение интервала от начала зубца Q до начала зубца T (сегмент ST), изменяться графика зубца T – появляется слаженность или поздняя симметричная инверсия зубца T либо же зубец становится высоким и заостренным. Гипокальциемия снижает сократительную способность сердечной мышцы, усугубляет сердечную недостаточность, может быть причиной повышения возбудимости миокарда и приводить к экстрасистолии, не вызывает эктопических аритмий. Редко наблюдаются желудочковые экстрасистолы.

Примером изменений электрической систолы желудочков является ЭКГ, зарегистрированная у больного с гипопаратиреозом на фоне послеоперационного гипотиреоза. Выявлено удлинение интервала QT (0,460 с при должной величине 0,350 с), обусловленное удлинением сегмента ST (рис. 2). Уровень кальция в крови – 1,48 ммоль/л, калия – 4,5 ммоль/л.

Таким образом, как при увеличении, так и при снижении уровня кальция в плазме крови возникает нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы, которые могут проявляться изменением возбудимости, проводимости и сократимости миокарда. Эти нарушения обнаруживаются прежде всего при регистрации электрокардиограммы, проявляются изменением продолжительности электрической систолы желудочков (интервал QT), появлением аритмий, блокад, нарушением процессов реполяризации и могут являться диагностическими маркерами изменений кальциевого обмена при первичном обращении больных с различными жалобами, отражающими повреждения желудочно-кишечного тракта, почек, нервной и костной систем.

Особую значимость электрокардиографические признаки, и в первую очередь изменения QT и ST, приобретают у категории пациентов, которые относятся к группам риска нарушений функции ПЩЖ (табл. 2). Раннее выявление нарушений кальциевого гомеостаза и связанных с ними электрокардиографических проявлений является очень важным для профилактики развития тяжелых последствий, связанных с артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка, кальцинозом клапанов сердца и миокарда, тяжелыми нарушениями ритма сердца.

Диагностика базируется на определении уровня ПТГ, кальция и фосфора в крови, экскреции кальция и фосфора с мочой, ультразвуковом исследовании ПЩЖ для визуализации их изменений. При подозрении на атипичное расположение опухоли необходимым является проведение компьютерной и магнитно-резонансной томографии, сканирования с технецием-МИБИ, рентгенографии скелета, костей конечностей, что позволяет выявить системный остеопороз.

Лечение. Радикальное лечение при ГПТ предусматривает хирургическое удаление аденомы (карциномы) или парциальную паратиреоидэктомию в случае гиперплазии ПЩЖ. Нормализации артериального давления в послеоперационном периоде, по данным различных авторов, удается достичь у 90% пациентов. Медикаментозное лечение артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых изменений у больных ГПТ проводится в соответствии с общими принципами лечения артериальной гипертензии.

ПРЕМИЯ ГАЛЕНА 2007 за лучший биотехнологический препарат*

ХУМИРА® – достижение длительной ремиссии в лечении полиартикулярной формы ЮИА¹

Хумира® показана для уменьшения признаков и симптомов заболевания у детей от 4 лет и старше, с полиартикулярной формой ЮИА средней и высокой степени активности²

- **Каждый 4-й пациент с ЮИА, получавший ХУМИРУ в монотерапии или Хумиру + МТ, достиг ответа по ACR Pedi 90 к 16 неделе исследования¹**
- **Длительное в течении 2-х лет сохранение достигнутого клинического ответа (ACR 30/50/70/90) на Хумире¹**
- **У 40% пациентов, получавших терапию Хумирой, клинический ответ ACR Pedi 100 сохранялся до 104 недели¹**
- **Достоверно меньший процент пациентов с обострением заболевания, наблюдался среди получающих Хумиру, по сравнению с группами плацебо (p<0.05)¹**

1. Адаптировано из Lovell D.J. et al., N Eng J Med, 2008;359:810-20

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Хумира

* -Премия Галена 2007 получила компания Abbott за лучший биотехнологический препарат, первое зарегистрированное полностью человеческое антитело (<http://www.prix-galien-usa.com>)

ЮИА - ювенильный идиопатический артрит

MT - метотрексат

ХУМИРА®
адалимумаб

ИНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ХУМИРА®

Регистрационное удостоверение: Л/56/09-300200000. **Форма выпуска.** Раствор для инъекций. Иммунологические и биологические свойства. Хумира (адалимумаб) – это рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (IgG1). Адалимумаб нейтрализует биологические эффекты фактора некроза опухоли альфа (ФНО), блокируя его взаимодействие с рецепторами ФНО на поверхности клетки. **Показание к применению.** Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА). Для уменьшения признаков и симптомов заболевания у детей от 4 лет и старше с полиартикулярным артритом средней и высокой степени активности. Хумира может применяться вместе с метотрексатом или в монотерапии. Способ применения и дозы. Ювенильный ревматоидный артрит. В ЕС (далее ГМА) рекомендованная доза Хумиры для детей в возрасте от 4 до 17 лет с полиартикулярной формой ЮРА зависит от площади поверхности тела и составляет 24 мг/м² вплоть до максимальной дозы 40 мг 1 раз в 2 недели, подкожно. Объем раствора препарата для разового введения рассчитывается на основе роста и веса тела пациента. Для подростков в возрасте от 13 до 17 лет с полиартикулярной формой ЮРА доза препарата составляет 40 мг 1 раз в 2 недели не зависимо от площади поверхности тела. Рекомендованная доза (далее ГДА) для детей от 4 до 17 лет зависит от массы тела: от 15 кг до 30 кг – применяют по 20 мг 1 раз в 2 недели, подкожно; при массе тела >30 кг – 40 мг 1 раз в 2 недели, подкожно. Упаковка препарата с дозой 20 мг в Украине не зарегистрирована. **Побочное действие:** *Очень часто:* инфекции дыхательных путей, лейкопения, анемия, повышение уровня липидов крови, головная боль, боль в животе, тошнота и рвота, повышение уровней печеночных ферментов, боль, скелетно-мышечная боль, реакции в месте введения. *Часто:* системные инфекции, кишечные инфекции, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции уха, инфекции ротовой полости, инфекции половых органов, инфекции мочевыводящих путей, инфекции суставов, доброкачественные новообразования, рак кожи (за исключением меланомы), тромбоцитопения, лейкопения, гиперчувствительность, аллергия, гипокалиемия, гиперурикемия, отклонения от нормы концентрации натрия в плазме крови, гипокальциемия, гиперликемия, гипофосфатемия, дегидратация, изменения настроения, тревога, бессонница, парестезии, мигрень, сдавление нервных корешков, нарушение остроты зрения, конъюнктивит, блефарит, отек глаза, вертиго, тахикардия, артериальная гипертензия, приливы, гематома, кашель, астма, диспноэ, желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухой синдром (Шегрена), зуд, крапивница, эхиомозы, дерматит, опихоказия, повышенная потливость, мышечные спазмы, гематурия, почечная недостаточность, боль в груди, отек, коагуляция и нарушение системы свертывания крови, положительные тесты на аутоантитела, повышение уровня ЛДГ в плазме крови, медленное заживление. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к адалимумабу или какому-либо другому компоненту препарата. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата (утверждено приказом МЗ Украины № 976 от 15.11.2013).

Информация предназначена для публикаций в изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических работников, а также для распространения на специализированных семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительство компании.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «ЗббВи Биофармацевтикалз ГмбХ» в Украине: 01032, г. Киев, ул. Жилищная, 110, 8 этаж. Тел.: +38 044 498-08-00, факс: +38 044 498-08-01

abbvie

Ювенильный идиопатический артрит: вопросы классификации, диагностики и оценки эффективности лечения

Согласно определению Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – артрит неизвестной этиологии, начинающийся до достижения 16-летнего возраста и персистирующий более 6 нед при исключении других известных состояний. ЮИА является одним из наиболее распространенных заболеваний детского возраста, встречающимся с частотой примерно 1 случай на 1 тыс. населения. ILAR выделяет 6 категорий ЮИА (табл.).

Терминология и классификация

Системный ЮИА, помимо артрита, характеризуется лихорадкой, непостоянной сыпью, серозитом, гепатоспленомегалией и лимфаденопатией. При анализе крови выявляются повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, микроцитарная анемия и повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), при этом антинуклеарные антитела (АНА) и ревматоидный фактор (РФ) отсутствуют. Заболевание встречается одинаково часто у мальчиков и девочек. По современным представлениям, системный ЮИА является аутовоспалительным полигенным синдромом, на что указывают признаки общей активации врожденной иммунной системы, высокие уровни продуцируемых фагоцитами белков (ферритина, S100A8, S100A9, S100A12) и участие в патогенезе интерлейкинов (ИЛ) 1, 6 и 18 (Prakken B., Albani S., Martini A., 2011).

Гетерогенность свойственна не только исходам системного ЮИА, но и ответу на лечение кортикостероидами и биологическими препаратами (Gattorno et al., 2008). Пациенты, у которых достигается полный ответ, имеют значительно меньшее количество активных суставов (в среднем 3,5 по сравнению с 7 у больных, не отвечающих на лечение или достигающих неполного ответа) и значительно более высокие уровни циркулирующих нейтрофилов (в среднем 19,3 vs 9,1×10³/мм³ соответственно).
РФ-положительный полиартикулярный ЮИА имеет такие же клинические, лабораторные и генетические признаки, как и РФ-положительный ревматоидный артрит взрослых. При этом заболевании в крови обнаруживаются антитела против цитруллинированных пептидов.
Энтезит-ассоциированный артрит характеризуется олигоартикулярным периферическим артритом (с поражением преи-

пациентов с ювенильным псориатическим артритом с ранним началом выявляет повышенный уровень DRw8. В более старшей возрастной группе больных псориатическим артритом доминируют мальчики.
Следует отметить, что применяющаяся классификация ювенильных артритов ILAR не лишена недостатков (Martini A., 2003). Кроме того, все больше вопросов вызывает полезность самого термина «ювенильный идиопатический артрит» (Martini A., 2012). Так, за исключением АНА-положительного артрита с ранним началом, специфичного для детского возраста, все остальные формы артритов, по-видимому, представляют собой детские аналоги заболеваний, наблюдающихся у взрослых. Кроме того, использование термина «ювенильный идиопатический артрит» может ошибочно привести к заключению о том, что это единое заболевание (как это считалось много лет назад) и что его различные категории являются всего лишь фенотипическими вариантами. По мнению авторов, весь комплекс хронических артритов, которые наблюдаются у детей, неправомерно называть «ювенильным идиопатическим артритом» по той же причине, по которой отсутствует термин «взрослый идиопатический артрит».

Дифференциальная диагностика артрита у детей

Артрит (отек сустава и/или боль, и/или ограничение функции сустава) может быть признаком многих заболеваний, в том числе инфекционных, воспалительных, гематологических, неопластических, генетических и ортопедических.

Диагностический поиск при выявлении артрита начинается со сбора анамнеза и физикального обследования. При описании артрита указывают его тип (персистирующий или транзиторный, симметричный или асимметричный, фиксированный или мигрирующий), количество и тип пораженных суставов, преобладание боли над отеком или наоборот, чувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам, а также наличие утренней скованности, боли при нагрузках и энтезопатии.

Септический артрит обусловлен инвазией в полость сустава гноеродных микроорганизмов. У детей наиболее частым возбудителем является Haemophilus influenzae (кроме стран с широкой иммунизацией против Hib). Нередкими являются случаи туберкулезной и сифилитической инфекции.

Вирусный артрит может сопровождать такие заболевания, как корь, краснуха, ветряная оспа, эпидемический паротит, а также инфекции, вызванные вирусом Эпштейна-Барр, герпесвирусом, аденовирусом, вирусом Коксаки и вирусом гепатита В.

Реактивный артрит встречается при иерсиниозной, шигеллезной и хламидийной инфекциях. При постшигеллезном артрите, как правило, поражается один сустав; редко наблюдается триада симптомов: артрит, конъюнктивит и уретрит (синдром Рейтера). Также артрит может развиваться при болезни Лайма и ревматической лихорадке.

Воспалительные заболевания с потенциальным вовлечением суставов включают системную красную волчанку, дерматомиозит, системную склеродермию, синдром

Шенляйна-Геноха, болезнь Kawasaki, синдром Бехчета, артериит Такаясу, узловатый полиартериит, гранулематоз Вегенера, болезнь Крона, саркоидоз и др.

Среди гематологических заболеваний артритом чаще всего сопровождаются гемофилия и дрепаноцитоз, среди злокачественных новообразований – лейкоз, лимфома, нейробластома, остеоидная остеома и гемангиома.

Наиболее распространенными генетическими заболеваниями с поражениями суставов являются синдром камптодактилии-артрита, карпатарзальный остеолит, мукополисахаридоз, муколипидоз, болезнь Фарбера, болезнь Гоше, прогрессирующая псевдоревматоидная хондродисплазия и др.

В последние годы значительно повысилось внимание к аутовоспалительным заболеваниям (AB3) – гетерогенной группе редких генетически детерминированных состояний, характеризующихся периодическими приступами воспаления и манифестирующих лихорадкой и клинической симптоматикой, имитирующей ревматическую, при отсутствии аутоиммунных и инфекционных причин. AB3 чаще всего дебютируют в детском возрасте, иногда на первом году жизни, но могут начинаться и у взрослых. С появлением новых результатов исследований перечень AB3 постоянно расширяется. Ниже перечислены основные AB3, с которыми приходится дифференцировать ЮИА.

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы представляют собой группу редких врожденных аутовоспалительных заболеваний, которая включает семейный холодовой аутовоспалительный синдром (семейную холодовую крапивницу), синдром Макл-Уэлса и хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром (младенческое мультисистемное воспалительное заболевание). Все три заболевания данной группы обусловлены мутацией гена CIAS1, расположенного на длинном плече 1 пары хромосом и кодирующего белок криопирин, известный также как NALP3, PYPAF1, CATERPILLER1.1 и NLRP3. Тип наследования заболевания – аутосомно-доминантный. Мутация CIAS1-гена обнаруживается у 50-70% пациентов.

Первым описанным аутовоспалительным заболеванием была семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), она же является самым распространенным AB3. В мире этим синдромом страдают более 100 тыс. пациентов. Заболевание встречается в определенных этнических группах, относящихся к народам средиземноморского бассейна. Наиболее подвержены заболеванию представители четырех этнических групп: евреев-сефардов, арабов, турок, армян. В основе ССЛ лежат мутации генов, наиболее распространенными среди которых являются M694V и V726A и несколько реже – M680I. Дебют заболевания у почти 75-89% пациентов приходится на возраст до 20 лет. Диагноз ССЛ устанавливается на основании сочетания периодически повторяющихся беспричинных лихорадочных эпизодов продолжительностью от 12 до 72 ч с эпизодами мучительных болей в животе при наличии симптомов раздражения брюшины, возможно, в сочетании с болями в груди и артритами у пациента характерной этнической принадлежности. Важным моментом является значительное повышение уровня острофазовых показателей во время приступа.

Продолжение на стр. 44.

Таблица. Частота, возраст начала и гендерное распределение категорий ЮИА ILAR (Ravelli A., Martini A., 2007)			
Категория ILAR	Частота, %	Возраст начала	Соотношение мальчиков и девочек
Системный артрит	4-17	Любой	М=Д
Олигоартрит	27-56	Ранний детский; пик в 2-4 года	Д>>>М
РФ-положительный полиартрит	2-7	Поздний детский или подростковый	Д>М
РФ-отрицательный полиартрит	11-28	Двухфазное распределение; ранний пик в 2-4 года, поздний пик в 6-12 лет	Д>М
Энтезит-ассоциированный артрит	3-11	Поздний детский или подростковый	М>Д
Псориатический артрит	2-11	Двухфазное распределение; ранний пик в 2-4 года, поздний пик в 6-12 лет	Д>М
Недифференцированный артрит	11-21	–	–

Потенциально опасным для жизни осложнением тяжелого системного ЮИА является синдром активации макрофагов (САМ), отличительными признаками которого выступают высокая лихорадка, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, панцитопения, печеночная дисфункция, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, гипофибриногенемия, гиперферритинемия и гипертриглицеридемия. Несмотря на выраженное системное воспаление, СОЭ при этом синдроме парадоксально снижена, что обусловлено низкими уровнями фибриногена.
Системный ЮИА может представлять собой конечный итог различных заболеваний, общей чертой которых является выраженная и персистирующая активация врожденной иммунной системы. По-видимому, этим обусловлен гетерогенный прогноз заболевания. Так, примерно у половины больных отмечаются системные обострения с невыраженным персистирующим артритом, у другой половины – тяжелый артрит с легкими персистирующими системными симптомами или их отсутствием. У некоторых пациентов, не подпадающих под критерии системного ЮИА, наблюдаются такие же системные признаки, но артрит никогда не развивается (ранее таким больным устанавливали диагноз «синдром Висслера-Фанкони»). У 30-40% пациентов рано или поздно развиваются тяжелые повреждения суставов, у 10% – САМ.

мущественно нижних конечностей), энтезитом, дактилитом и острым передним увеитом, при этом семейный анамнез, как правило, положительный по спондилоартропатиям.
Олигоартикулярный ЮИА наблюдается только в детском возрасте. В странах Запада у большинства пациентов выявляются следующие признаки: более высокая распространенность у девочек; асимметричный артрит с ранним началом (в возрасте до 6 лет); положительные АНА (≥1/160 не менее чем при двух обследованиях); высокий риск хронического переднего увеита (около 30%); ассоциации с HLA (DRB1*0801).
РФ-отрицательный ЮИА имеет два пика заболеваемости: в первые годы жизни (преимущественно у девочек) и в препубертатном возрасте. АНА определяются у 30-40% пациентов. Хронический иридоциклит (частота – 5-20%), как и олигоартикулярное заболевание, высокодостоверно ассоциируется с ранним началом, женским полом и наличием АНА.
Заболеваемость ювенильным псориатическим артритом также имеет двухфазный характер: первый пик наблюдается в дошкольном возрасте (в основном у девочек), второй пик – в возрасте около 10 лет. Пациенты с ранним началом заболевания, как правило, имеют асимметричный олигоартрит. Хронический иридоциклит развивается с такой же частотой, как и при олигоартикулярном ЮИА с ранним началом, и ассоциируется с АНА. HLA-типирование

Ювенильний ідиопатический артрит: вопросы классификации, диагностики и оценки эффективности лечения

Продолжение. Начало на стр. 43.

Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора TNF (TNF-receptor-associated periodic syndrome — TRAPS), был впервые описан в 1982 г. на примере большой ирландской семьи. Заболевание характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, обусловлено мутацией гена TNFRSF1A, расположенного на коротком плече 12 пары хромосом и кодирующего рецептор I типа (55 кДа) TNF. Возраст начала заболевания варьирует от 2 нед жизни до 53 лет (средний возраст 3 года). Продолжительность атаки — 5–6 нед, хотя описаны случаи коротких интервалов — 2–3 дня; средний промежуток между атаками — 21 день, но он может варьировать в широких пределах. Характерно повышение острофазовых показателей — СОЭ, СРБ, фибриногена и ферритина, лейкоцитоз с нейтрофилезом, тромбоцитоз, снижение уровня гемоглобина. Типичной лабораторной находкой у пациентов с TRAPS является снижение уровней растворимых рецепторов TNF 55 кДа < 1 пг/мл. Самым грозным осложнением TRAPS является АА-амилоидоз (25%), приводящий к почечной или печеночной недостаточности.

Синдром Макл-Уэлса впервые был описан в 1962 г. Т. Muckle и М. Wells как необычный синдром лихорадки, уртикарной сыпи и болей в конечностях. Генетическая мутация открыта в 2001 г., обнаруживается у 65–75% пациентов. Синдром Макл-Уэлса характеризуется повторяющимися эпизодами лихорадки и сыпи, ассоциированными с суставными и глазными проявлениями. Атаки длятся от 1 до 3 дней. Дебют заболевания возможен как в детском, так и во взрослом возрасте. Суставной синдром варьирует от коротких эпизодов артралгий до рецидивирующих артритов крупных суставов.

Гипер-IgD-синдром, или синдром дефицита мевалонаткиназы (Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome — Mevalonate-Kinase Deficiency-syndrome), впервые описан в качестве самостоятельной нозологической единицы J.W.M. van der Meeg в 1984 г. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Обусловлен мутацией гена MVK, расположенного на длинном плече 12 пары хромосом и кодирующего фермент мевалонаткиназу, являющийся одним из ферментов пути биосинтеза холестерина и изопrenoидов. Наиболее частой мутацией является V377I (более 80%). Основная этническая распространенность — датчане, голландцы, французы. Дебют заболевания отмечается в раннем возрасте, чаще в первые 2 года жизни, нередко — на первом году. Первый приступ может быть спровоцирован различными стрессовыми воздействиями: инфекцией, травмой, в том числе хирургическим вмешательством, эмоциональным стрессом, довольно часто — вакцинацией.

Синдром PFAPA, или синдром Маршалла. Название синдрома представляет собой аббревиатуру, образованную от его основных клинических проявлений на английском языке: периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, лимфоаденит. Болезнь также называют синдромом Маршалла по имени автора, описавшего его в 1987 г. Истинная распространенность PFAPA-синдрома не установлена, однако он встречается гораздо чаще по сравнению с другими АВЗ. Этиология заболевания не известна. Генетическая природа заболевания (конкретный мутантный ген) не выявлена. Цитокинный профиль при данной патологии, изученный на небольшой группе пациентов, позволил отметить повышение сывороточных уровней ИЛ-1 β , TNF, ИЛ-6 и ИЛ-12p70, в том числе и в период между атаками, что служит указанием на

постоянно текущее субклиническое воспаление. Среди заболевших детей преобладают мальчики. Заболевание чаще всего начинается в возрасте от 2 до 5 лет. Синдром Маршалла отличается четкой периодичностью фебрильных приступов. Интервалы между атаками составляют от 2 до 7 недель. Со временем межприступные промежутки удлиняются. В большинстве наблюдений приступы продолжаются на протяжении 4–8 лет. Несмотря на длительное хроническое течение заболевания, как правило, нарушения роста и развития ребенка не отмечаются.

РАРА-синдром — редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным механизмом наследования, поражающее кожу и суставы. Название синдрома является акронимом трех основных симптомов: пиогенный артрит, гангренозная пиодермия и акне. Заболевание обычно начинается с артрита в детском возрасте, а в подростковом периоде начинают проявляться кожные симптомы.

Синдром Блау характеризуется семейным гранулематозным артритом, увеитом и кожными гранулемами. Тип наследования — аутосомно-доминантный. У пациентов с этим синдромом часто наблюдается камптодактилия, у 30% развивается болезнь Крона. Первые симптомы обычно манифестируют в возрасте до 4 лет.

CANDLE-синдром получил свое название по первым буквам основных симптомов на английском языке: «хронический атипический нейтрофильный дерматоз с липидострофией и повышенной температурой». Лихорадка и сыпь появляются в первые месяцы жизни. Кожные очаги представляют собой кольцевидные эритематозные отечные бляшки. На втором десятилетии жизни развивается прогрессирующая липидострофия с преимущественным поражением лица и верхних конечностей.

Лечение

При планировании и проведении контролируемых исследований в детской популяции, в том числе у детей с ЮИА, возникает ряд трудностей, связанных с небольшим объемом рынка (и, следовательно, меньшим коммерческим интересом для фарминдустрии), необходимостью участия большого числа клинических центров для быстрого набора требуемого количества пациентов, а также специфическими педиатрическими проблемами (инструменты для оценки тяжести заболевания у детей, детские лекарственные формы препаратов и др.). Кроме того, дети не являются «маленькими взрослыми» — метаболизм веществ в детском организме отличается от такового у взрослых, что обуславливает различия в фармакокинетике, фармакодинамике и эффективности лекарственных средств.

Первые законодательные акты, регулирующие проведение клинических исследований у детей, появились в США в конце 1990-х годов. В 1997 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) был принят Модернизационный акт, а в 2002 г. — Закон об улучшении фармакотерапии в педиатрии. Оба документа были направлены на стимулирование проведения клинических исследований у детей путем предоставления дополнительных 6 мес патентной защиты для разрабатываемого лекарственного средства. Проведение педиатрических исследований не было обязательным, но могло быть затребовано на основании письменного запроса при наличии потребностей системы здравоохранения (например, для лечения онкологических заболеваний у детей). В 2007 г. Конгресс США продлил действие этих законодательных актов и объединил их в качестве

поправки к закону об Управлении по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов.

В 2007 г. Еврокомиссия и Европарламент одобрили законодательство о педиатрических лекарственных средствах. Основной целью нового законодательства являлось улучшение здоровья детей в Европе путем содействия разработке педиатрических препаратов и обеспечению их доступности, а также предоставление гарантий того, что лекарства, назначаемые детям, соответствуют высоким требованиям, предъявляемым к качеству, и были надлежащим образом исследованы и одобрены к применению. Начиная с 26 июля 2008 г. при подаче регистрационного досье компания-разработчик должна представлять результаты педиатрических исследований, проведенных в соответствии с ранее утвержденным планом, или решение Европейского агентства по лекарственным препаратам (EMA) о предоставлении отказа от проведения педиатрических исследований либо их отсрочке.

Вышеуказанные американские и европейские нормы положили начало серии клинических испытаний, инициированных Международной педиатрической ревматологической организацией по клиническим исследованиям (the Pediatric Rheumatology International Trials Organisation — PRINTO) и Педиатрической ревматологической объединенной исследовательской группой (Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group — PRCSG), по изучению эффективности иммунобиологических препаратов в лечении ЮИА. Следует отметить, что особенности дизайна рандомизированных контролируемых исследований ЮИА, в особенности применительно к генно-инженерным биологическим препаратам, заключаются в том, что первой фазой исследования является не плацебо-контролируемая фаза (как при ревматоидном артрите взрослых), а применение изучаемого препарата в открытом режиме, обычно в течение 3 мес. Если достигается 30% улучшение стандартных показателей активности за-

болевания (критерий ACR Pedi), пациенты включаются во вторую фазу исследования и случайным образом распределяются в одну из групп терапии (группу исследуемого лекарственного средства или группу плацебо). Этические принципы проведения клинических исследований в педиатрии предусматривают строгое соблюдение интересов ребенка, поэтому в случае обострения заболевания в плацебо-контролируемой фазе РКИ пациент преждевременно выбывает из этой фазы и в случае согласия пациента и родителей включается в третий этап исследования — продолжительную открытую фазу, длительность которой может составлять несколько лет. Такой вид дизайна РКИ называют «дизайн с выбыванием», а данная методика, кроме доказательств эффективности исследуемого препарата, дает дополнительную информацию о том, как долго сохраняется эффект применяемого биологического препарата после его отмены, что имеет важное значение для клинической практики.

Для оценки результатов клинических исследований в педиатрической ревматологии (при ЮИА), помимо особого дизайна, используется и специфический инструмент оценки эффективности терапии в виде критериев ACR Pedi 30, 50, 70 (педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов 30, 50 и 70% ответа на терапию), включающих 6 показателей: 1) количество «активных» суставов (из 75 суставов); 2) количество суставов с ограничением функции (из 75 суставов); 3) СОЭ и/или СРБ; 4) общую оценку активности болезни по мнению врача (ВАШ); 5) оценку общего самочувствия (активности болезни) по мнению пациента или его родителей (ВАШ); 6) оценку функциональной способности с помощью опросника Childhood Health Assessment Questionnaire — CHAQ.

Динамика перечисленных показателей в процессе лечения позволяет оценивать степень эффективности: 30% улучшение показателей позволяет считать эффект умеренно положительным, 50% — хорошим, 70% — очень хорошим. После получения первых результатов исследований с анти-TNF-препаратами с учетом очень хорошего клинического эффекта критерии ACRpedi были дополнены понятием 90 и 100% эффективности (ACR Pedi 90 и ACR Pedi 100).

Примером тщательно спланированного педиатрического контролируемого исследования, соответствующего вышеуказанным требованиям, является мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности адалимумаба в лечении ЮИА (D.J. Lovell и соавт., 2008). В этом исследовании в течение первой открытой 16-недельной фазы пациенты с ЮИА в возрасте 4–17 лет (n=171) получали адалимумаб в дозе 24 мг на 1 м² 1 раз в 2 недели подкожно (максимальная доза 40 мг). Перед началом этой фазы пациентов стратифицировали в зависимости от использования метотрексата. По окончании фазы 133 пациента, достигшие 30% улучшения по детским критериям ACR Pedi 30, были рандомизированы в 32-недельную двойную слепую плацебо-контролируемую фазу для получения адалимумаба в дозе 24 мг на 1 м² подкожно 1 раз в 2 недели (максимальная доза — 40 мг) или плацебо. Пациенты, окончившие рандомизированный период, могли продолжать применение адалимумаба в открытой фазе исследования. Эффективность терапии оценивалась по критериям ACR Pedi. Первичной конечной точкой служил процент пациентов, у которых во время двойной слепой фазы исследования наблюдалось обострение. Под обострением заболевания подразумевалось ухудшение как минимум трех из шести доменов ACR Pedi более чем на 30%, при этом допускалось улучшение не более чем в одном домене ACR Pedi на 30% и больше.

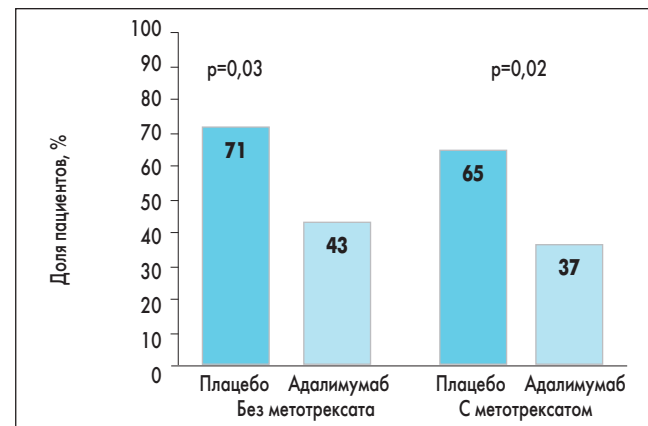


Рис. Процент обострений во время двойной слепой фазы (16–48 нед)

Согласно полученным результатам во время двойного слепого периода в группе больных, не получавших метотрексат, обострение заболевания наблюдалось у 43% пациентов, получавших адалимумаб, и у 71% больных группы плацебо (p=0,03) (рис.). В группе пациентов, исходно принимавших метотрексат, обострение ЮИА было отмечено у 37% больных, получавших адалимумаб, и у 65% — в группе плацебо (p=0,02) (рис.).

Среди пациентов, исходно получавших метотрексат, на 48-й неделе терапии уровни ответа по критериям ACR Pedi 30, 50 и 70 в группе адалимумаба составили 63, 63 и 63% соответственно по сравнению с 38, 38 и 27% в группе плацебо. Уровни ответа, достигнутые в течение первых 16 нед, сохранялись на протяжении последующих 2 лет терапии адалимумабом.

Помимо высокой эффективности, адалимумаб проявлял благоприятный профиль безопасности: на протяжении периода наблюдения (604,9 пациенто-лет) случаев смерти, злокачественных новообразований, оппортунистических инфекций, демиелинизирующих заболеваний, туберкулеза и люпус-синдрома не регистрировали.

Подготовил **Алексей Терещенко**



И.Ю. Головач, д.м.н., профессор, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

Уменьшает ли вишня риск подагры и ее обострений?

Подагра – системное тофусное заболевание, которое характеризуется отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. О влиянии внешнесредовых факторов на возникновение подагры свидетельствуют значительные колебания в ее распространенности, связанные с уровнем жизни людей. Это подтверждается практически исчезновением болезни во времена войны, голода, природных катаклизмов и повышением заболеваемости при возрастающем уровне жизни. По крайней мере, во всех странах с высоким уровнем жизни отмечается увеличение количества больных с подагрическими артритами.

Подагра, по-видимому, самое старое заболевание среди тех, которые описаны в ревматологии [2]. На протяжении двух с половиной тысячелетий, со времени описания Гиппократом синдрома острых болей в области большого пальца стопы, интерес к этому заболеванию всегда имел волнообразный характер, что, как правило, было связано с новым взглядом на диагностику или лечение. Так, значительный подъем интереса наблюдался после открытия А. Левенгуком иглообразных кристаллов в содержимом тофуса; после выхода описания клиники острого подагрического приступа, которое не утратило своего значения до сих пор (Sydenham); после выявления связи с гиперурикемией в середине XX в., открытия лечебных свойств колхицина. К концу XX в. подагру стали рассматривать как заболевание, при котором накапливаются уратные кристаллы в структуре сустава, подкожной клетчатке и костях, почках в виде уратитида или тубулярной нефропатии.

Необходимо отметить, что подагра, за исключением редких случаев, в отличие от других хронических артритов хорошо лечится. При отсутствии необратимых случаев почечной недостаточности, грамотном ведении больного и его адекватности возможно практически полное обратное развитие процесса. Терапия подагры включает лечение артрита (острого или хронического), при наличии показаний антигиперурикемическую терапию (урикодепрессантами и урикозуретиками), лечение сопутствующих состояний, соблюдение диеты, изменение образа жизни [1].

В 2004 г. провели одно из важных эпидемиологических исследований, которое продемонстрировало значение диетических рекомендаций в предупреждении развития подагры [4]. Среди участников (n=47 150) был проведен детальный опрос по поводу особенностей питания при помощи специальных опросников. Было установлено, что у тех участников когорты, которые потребляли мясо на среднем и высоком уровне, риск развития подагры возрастал на 41%, и наоборот, при преобладании в рационе молочных продуктов с низким содержанием жира снижался на 42%. Однако в этом исследовании не определялись пищевые факторы, влияющие на развитие повторных приступов подагры.

В последнее время многие больные подагрой из стран Северной Америки, где это заболевание значительно распространено, принимают экстракт вишни в капсулах или употребляют свежие ягоды до 12-20 штук в день в целях предупреждения приступов. Также ежедневно употребляют свежесжатый вишневый сок с профилактической целью. Примечательно, что фармацевтические компании начали эффективно предлагать на рынке различные препараты, содержащие экстракт вишни. Но есть ли научное обоснование для такого подхода?

В декабре 2012 г. Yuqing Zhang и соавт. из медицинского центра Бостонского университета (штат Массачусетс, США) опубликовали очень интересную статью Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks – «Потребление вишни и снижение риска повторных приступов подагры» в престижном медицинском

издании Arthritis & Rheumatism [12]. В исследование были включены 633 пациента с рецидивирующей подагрой. В течение одногодичного наблюдения за больными было задокументировано всего 1247 атак подагрического артрита. Участников просили после очередного приступа подагры пройти большое анкетное тестирование с целью выявления факторов, стимулирующих и тормозящих развитие приступа. Затем больным было рекомендовано употребление вишни и продуктов из нее, а через 3 мес был проведен такой же опрос.

Из 533 лиц, включенных в исследование, 224 (35%) пациента употребляли только свежие плоды вишни, 15 (2%) – экстракт вишни и 33 (5%) – плоды и экстракт этой ягоды. Потребление вишни (1 стакан) в течение 2 дней снижало риск приступов подагры на 35% по сравнению с таковым при отсутствии приема (относительный риск – ОР – 0,65; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,50-0,95). Аналогичный эффект был зарегистрирован при приеме экстракта вишни (ОР 0,55; 95% ДИ 0,30-0,98). Эффект от потребления этих ягод сохранялся независимо от пола, наличия ожирения, приема алкоголя и диуретиков. У пациентов, которые сочетали потребление вишни с приемом антигиперурикемических средств (аллопуринол), риск приступов подагры достоверно снижался на 75% (ОР 0,25; 95% ДИ 0,15-0,42). Было доказано, что именно 20 ягод (примерно чашка) являются тем количеством, которое способно снизить вероятность приступа. В свою очередь, уменьшая порцию, предупредить приступ нельзя, а увеличение количества ягод не усиливает эффект. «Полученные нами данные свидетельствуют о том, что пациенты, включившие в рацион вишню, неважно – свежую или экстракт этих плодов, чувствовали себя значительно лучше. Приступы болей снизились, а наращивание количества потребляемой вишни до 3 раз на протяжении более чем 2 дней, по-прежнему сокращение риска вспышек боли», – комментируют результаты исследования ученые.

Еще в одном рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании изучалось влияние приема терпкого вишневого сока на сывороточный уровень мочевой кислоты, биомаркеры воспаления и сердечно-сосудистый риск у пациентов с ожирением [10]. Включенные в исследование особы принимали 100% терпкий вишневый сок в количестве 8 унций (225 мл) в сутки в течение 4 нед. Исследователи наблюдали достоверное снижение уровня мочевой кислоты, а также маркеров воспаления: фактора некроза опухоли и моноцитарного хемотаксического протеина-1. Уменьшение сердечно-сосудистого риска коррелировало с таким уровнем триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности. Эти пилотные данные в совокупности показывают, что 100% терпкий вишневый сок может снизить уровень мочевой кислоты, биомаркеров воспаления и факторов риска для сердечно-сосудистых заболеваний.

Ревматологам хорошо известно исследование доктора L. Blau (1950 г.), в котором впервые было отмечено благотворное влияние вишни на течение подагры и контроль воспаления, одновременно

зафиксировано существенное снижение уровней мочевой кислоты в сыворотке крови. Ученый подчеркивал, что ежедневное употребление в пищу около полфунта свежих или консервированных ягод вишни уменьшает частоту обострений подагрического артрита и снижает уровень мочевой кислоты до средненормальных значений [3].

Эти интересные факты позволяют предположить, что может существовать некоторое основание для приема внутрь экстрактов вишни или черешни для сокращения приступов подагры [7]. Однако каким образом потребление вишни или ее экстракта может оказывать терапевтическое воздействие? Согласно одному из предположений, этому способствует высокое содержание в вишне аскорбиновой кислоты: 1 чашка/порция этих плодов содержит в среднем 10-25 мг витамина С.

Некоторые исследования указывают на значительное снижение уровня мочевой кислоты при приеме высоких доз аскорбиновой кислоты [6]. Считается, что употребление витамина С увеличивает выведение мочевой кислоты с мочой, хотя точный механизм этого не известен. Так, риск развития подагры сокращался на 1/3 у пациентов, чья диета была дополнена приемом аскорбиновой кислоты 1000-1499 мг/день (ОР 0,66; 95% ДИ 0,49-0,88) и почти на 1/2 при применении более 1500 мг/день (ОР 0,55; 95% ДИ 0,36-0,86) [5]. Кроме того, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показано, что ежедневный прием 500 мг аскорбиновой кислоты в течение 2 мес приводил к достоверному снижению уровня мочевой кислоты на 0,5 мг/дл [8]. Наконец, в недавнем метаанализе были агрегированы данные 13 клинических испытаний, в которых пациенты (n=556) принимали витамин С с целью снижения сывороточных уровней мочевой кислоты [9]. Отмечено совокупное уменьшение значений мочевой кислоты в сыворотке крови на 0,35 мг/дл. При этом у большинства участников не было подагры, а колебание сывороточных уровней мочевой кислоты находилось в пределах нормы. Однако недавно появились данные, которые опровергают пользу от приема аскорбиновой кислоты в отношении подагры; показано, что прием витамина С не способствует уменьшению уровня мочевой кислоты до клинически значимого у пациентов с этим заболеванием [11]. Так, применение средних доз витамина С (500 мг/день) в течение 8 нед не проявило клинически уратоснижающего эффекта, несмотря на то что плазменные уровни аскорбата были повышены. Результаты этих исследований коренным образом отличаются от предыдущих. «Хотя прием витамина С может уменьшить риск развития подагры, полученные данные не подтверждают целесообразность использования витамина С в качестве терапии для снижения уровня мочевой кислоты у пациентов с установленным диагнозом подагры», – заключила профессор Л. Штамп. Однако дальнейшие исследования в этом направлении будут интересными и оправданными.

Согласно еще одной гипотезе потребление вишни и вишневого экстракта влияет



И.Ю. Головач

на блокирование канальцевой реабсорбции уратов и увеличение экскреции с мочой, что способствует предупреждению обострений подагры. Вишневый сок может также блокировать действие ксантиноксидазы и уменьшать образование мочевой кислоты. В этом отношении экстракт вишни имеет синергетический эффект с аллопуринолом. В вишне, как и других красных и пурпурных фруктах и овощах (краснокочанной капусте, свекле, чернике, малине, фиолетовом винограде), содержится антиоксидантный пигмент антоциан, обладающий противовоспалительным эффектом.

В 1931 г. известная американская актриса и певица Этель Мерман (1908-1984) исполнила песню, в которой звучали такие слова: «...жизнь – это только миска вишни; не принимайте это серьезно, это слишком таинственно»... В 1978 г. Эрма Бомбек взяла эти слова для названия своей юмористической книги If life is a bowl of cherries, what am I doing in the pits? – «Если жизнь – миска вишни, то что я делаю в яме?». Кажется, пришло время перепеть эту песню и продолжить написание книги. С учетом последних эпидемиологических исследований можно предположить, что проблема обострений подагры также может быть решена с помощью «миски вишни». И хотя этих данных недостаточно для официальных рекомендаций по использованию вишни (ее экстракта и/или сока) в предупреждении приступов подагры, будущие контролируемые клинические исследования должны помочь подтвердить или опровергнуть эти очень интересные эпидемиологические наблюдения.

Литература

1. Барскова В.Г. Как быстро помочь больному с подагрическим артритом и не совершить ошибок (рекомендации практикующему врачу) // РМЖ. – 2012. – Т. 20. № 7. – С. 394-396.
2. Насонова В.А., Барскова В.Г. Современное учение о подагре. В помощь практикующему врачу // Медицинская газета «Здоровье Украины». – 2005. – № 129 – С. 34-35.
3. Blau L.W. Cherry diet control for gout and arthritis // Tex. Rep. Biol. Med. – 1950. – Vol. 8. – P. 309-311.
4. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., Willett W., Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1093-1103.
5. Choi H.K., Gao X., Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study // Arch. Intern. Med. – 2009. – Vol. 169. – P. 502-507.
6. Gao X., Curhan G., Forman J.P., Ascherio A., Choi H.K. Vitamin C intake and serum uric acid concentration in men // J. Rheumatol. – 2008. – Vol. 35. – P. 1853-1858.
7. Gelber A.C., Solomon D.H. If life serves up a bowl of cherries, and gout attacks are «the pits»: implications for therapy // Arthritis Rheum. – 2012. – Vol. 64 (12). – P. 3827-3830.
8. Huang H.Y., Appel L.J., Choi M.J. et al. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52. – P. 1843-1847.
9. Juraschek S.P., Miller E.R. III, Gelber A.C. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2011. – Vol. 63. – P. 1295-1306.
10. Martin K.R., Bopp J., Burrell L., Hook G. The effect of 100% tart cherry juice on serum uric acid levels, biomarkers of inflammation and cardiovascular disease risk factors // FASEB J. – 2001. – Vol. 25. – P. 339.2
11. Stamp L.K., O'Donnell J.L., Frampton C. et al. Clinically insignificant effect of supplemental vitamin C on serum urate in patients with gout: a pilot randomized controlled trial // Arthritis Rheum. – 2013. – Vol. 65 (6). – P. 1636-1642.
12. Zhang Y., Neogi T., Chen C., et al. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks // Arthritis Rheum. – 2012. – Vol. 64 (12). – P. 4004-4011.

Т.О. Ілашук, д.м.н., професор, І.І. Ілашук, к.м.н., І.В. Окіпняк, к.м.н., Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Клінічні аспекти застосування розувастатину у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця

Незважаючи на значні досягнення медицини в лікуванні та профілактиці ішемічної хвороби серця (ІХС) та артеріальної гіпертензії, саме серцево-судинні хвороби залишаються однією з найголовніших причин смертності населення всіх країн світу [1]. Разом з артеріальною гіпертензією ІХС посідає чільне місце серед причин смерті населення європейських країн [15]. За даними ВООЗ, смертність від ІХС становить більше 21%, перевищуючи показник летальності від усіх онкологічних захворювань. У європейських країнах ІХС – головна причина смерті осіб, віком понад 45 років. Як відомо, Україна за показниками смертності від серцево-судинних захворювань посідає перше місце в Європі.

Саме ІХС є основною причиною смертності осіб із серцево-судинною патологією. Основним проявом ІХС є стабільна стенокардія, яка виявляється в 90% випадків ураження вінцевих судин [2].

Кардіометаболічний ризик залежить від великої кількості різноманітних факторів, таких як абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, гіперглікемія, дисліпопротеїнемія, артеріальна гіпертензія, низька фізична активність, куріння. Окрім того, на цей ризик впливають стать, вік, раса, спадковість та ін. За деяких клінічних станів (цукровий діабет 2 типу, первинні дисліпопротеїнемії, синдром полікістозних яєчників) цей ризик стрімко зростає [4, 11]. Активна боротьба з модифікованими складовими сукупного кардіометаболічного ризику дозволяє зменшити захворюваність та смертність пацієнтів. Одним з найбільш суттєвих модифікованих факторів ризику є порушення ліпідного обміну, яке може проявлятися підвищеним рівнем тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), загального холестерину (ЗХС), зниженням вмісту холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Чисельні клінічні дослідження неодноразово демонстрували, що ліпідознижуюча терапія (перш за все статини) сприятливо впливає на ліпідний профіль, чим суттєво зменшує кардіометаболічний ризик [3, 8, 10, 14]. Відкриття ролі статинів у зменшенні серцево-судинної захворюваності та смертності стало одним з найбільш важливих досягнень медичної науки за останні десятиріччя [5].

Отже, метою нашого дослідження було вивчення впливу гіполіпідемічної терапії (розувастатин проти симвастатину) на перебіг стабільної стенокардії та ознак дисліпопротеїнемії в умовах лікування базисною терапією (продовжані нітропрепарати, бета-адреноблокатори, антиагреганти). Для цього всіх пацієнтів було розподілено на дві групи: група I (30 осіб) отримувала базисне лікування та симвастатин (40 мг/добу), група II (37 пацієнтів) базисне лікування й розувастатин (препарат Мертеніл, Gedeon Richter, 10 мг/добу) до завершення стаціонарного лікування і в амбулаторних умовах упродовж двох місяців.

Матеріал та методи

Діагноз ІХС встановлювали за клінічними проявами захворювання, даними ЕКГ та ехокардіографії, результатами

проб з дозованим фізичним навантаженням. Діагноз хронічної ІХС встановлювали за відсутністю нестабільної стенокардії впродовж двох останніх місяців та інфаркту міокарда впродовж останніх 6 міс. У дослідження не включали хворих з гострими або хронічними запальними захворюваннями, онкологічними та ревматичними захворюваннями, хронічною серцевою недостатністю ІІ-ІІІ стадії, нирковою й печінковою недостатністю, алергічними захворюваннями, хворобами крові.

Усім обстеженим пацієнтам на початку та після закінчення терапії статинами у динаміці двох місяців спостереження проведено оцінку основних параметрів ліпідограми, а також визначалися вміст прозапальних цитокінів, а саме інтерлейкіну (ІЛ) 6, туморнекротичного фактора (ТНФ), та імуноферментні показники вмісту гормонів, зокрема С-реактивний протеїн (СРП).

Розподіл чоловіків та жінок у групах I та II відбувався таким чином: група I – 15 (50%) чоловіків та 15 (50%) жінок; група II – 22 (59,5%) чоловіків та 15 (40,5%) жінок. Середній вік хворих групи I становив 55,2±0,6 року, а групи II – 54,9±0,8 року.

Окрім того, групи I та II вірогідно не розрізнялися за рівнем глюкози крові (5,35±0,18 проти 5,64±0,21 ммоль/л, $p>0,3$), рівнем кальцію (2,21±0,02 проти 2,25±0,03 ммоль/л, $p>0,2$) та хлору (104,63±0,94 проти 102,38±0,85 ммоль/л, $p>0,05$), АСТ (0,74±0,06 проти 0,72±0,05 мкмоль/(год×мл), $p>0,5$) та АЛТ (0,66±0,05 проти 0,7±0,06 мкмоль/(год×мл), $p>0,5$) та ЗХС (7,18±0,14 проти 7,36±0,16 ммоль/л, $p>0,5$).

Отже, виділені в рамках проведеного дослідження групи за клінічно-анамнестичними даними були цілком зіставні між собою.

Визначення вмісту ІЛ-6 (реактиви Bender MedSystems GmbH, Австрія), ТНФ (реактиви Bender MedSystems GmbH, Австрія), СРП (реактиви DRG International Inc., USA) проводили за інструкціями до імуноферментного аналізу. Пацієнтам, які обстежувалися, здійснено забір крові натщесерце в кількості 5 мл, із застосуванням венопункції в ліктьовій ямці. На базі клінічної лабораторії проводилося центрифугування крові зі швидкістю 6 тисяч обертів за хвилину. Після цього зразки крові заморожували і зберігали при температурі -20°C. Визначення рівнів ІЛ-6, ТНФ, СРП, проводили з використанням імуноферментного аналізатора Stat Fax

303/plus фірми Awareness Technology Inc. (США) (сертифікований та метрологічно повірений). Визначали рівні ІЛ-6, ТНФ, СРП дворазово (при надходженні й через два місяці лікування).

Математичний аналіз отриманих результатів здійснювали з оцінкою середнього значення та стандартної похибки середнього значення. Вірогідність кількісних показників визначалася методом контролю «нульової гіпотези» з використанням t-критерію Стюдента (вірогідними вважалися результати з показником $p<0,05$). Аналіз у двох залежних вибірках при нормальному розподілі масивів проводився з використанням парного t-критерію Стюдента. При ненормальному розподілі масивів використовувався t-критерій Вілкоксона. У двох незалежних вибірках при нормальному розподілі застосовувався двовибірковий t-критерій Стюдента, двох незалежних вибірок при ненормальному розподілі – U-критерій Вілкоксона.

Результати та обговорення

Нами проаналізовано зміни ліпідного профілю у пацієнтів обох груп упродовж двох місяців прийому гіполіпідемічної терапії. При порівнянні вихідного рівня показників ліпідограми встановлено наявність ознак гіперхолестеринемії та дисліпопротеїнемії у пацієнтів обох груп, але дані достовірно не розрізнялися (табл. 1).

Аналіз ліпідограми через два місяці лікування показав, що в обох групах відбулося суттєве зниження рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, але в групі розувастатину ці показники були достовірно нижчими, ніж

у пацієнтів, що приймали симвастатин (табл. 2).

На наступному етапі дослідження ми проаналізували зміни рівня цитокінів у пацієнтів обох груп упродовж двох місяців лікування. Можливість відмінностей у механізмах гіполіпідемічної і вірогідної протизапальної дії статинів ґрунтується на тому, що мевалонат, на обмін якого впливають статини через блокаду ГМГ-КоА-редуктази, є не тільки субстратом синтезу ХС, а й попередником нестероїдних ізопреноїдів. Передбачається, що вони через ланцюг проміжних взаємодій різних протеїнів здатні гальмувати ядерні рецептори PPARα [12]. Цей вплив може ослаблятися або усуватися статинами, які, таким чином, виявляються активаторами PPARα. Активация ж PPARα призводить до зниження активності ядерного чинника транскрипції капта В. Цей чинник регулює експресію багатьох генів, продукти яких (цитокіни, хемокіни, молекули адгезії клітин) беруть участь у здійсненні реакції запалення й імунної відповіді [6].

Виявлено, що вихідний рівень ІЛ-6 був значно вищим за нормативний показник у пацієнтів груп I та II (20,32±3,2 проти 22,16±4,3 пг/мл, відповідно). Упродовж двох місяців лікування та застосування відповідних погрупових схем терапії спостерігалася вірогідне зниження рівня ІЛ-6 в обох групах, але у пацієнтів I групи значення його залишалося достовірно вищим порівняно з особами II групи: 12,11±2,2 проти 7,15±1,03 пг/мл, $p<0,05$. Отже, сумарне зменшення показника ІЛ-6 у групі I становило Δ% – 40,40%, $p<0,05$, а в групі II – Δ% – 67,73%, $p<0,01$, як наведено на рисунку 1. У групі II відбулося більш суттєве зменшення рівня прозапального цитокіну ІЛ-6, що зумовлено більш вираженою здатністю розувастатину потенціювати гальмування запального процесу в пацієнтів зі стабільною стенокардією.

Аналіз змін у процесі лікування рівня ТНФ всередині груп та між групами показав

Таблиця 1. Вихідний стан ліпідограми у пацієнтів досліджуваних груп

Показник	Група I	Група II	p
ЗХС	7,18±0,14	7,36±0,16	>0,5
ТГ	2,61±0,11	2,73±0,13	>0,5
ХС ЛПВЩ	0,81±0,06	0,78±0,05	>0,5
ХС ЛПНЩ	4,18±0,17	4,38±0,21	>0,5

Таблиця 2. Кінцевий стан ліпідограми у пацієнтів досліджуваних груп

Показник	Група I	Група II	p
ЗХС	5,76±0,09	4,83±0,08	<0,001
ТГ	2,04±0,1	1,68±0,09	<0,05
ХС ЛПВЩ	1,19±0,08	1,31±0,09	<0,5
ХС ЛПНЩ	3,21±0,14	2,84±0,1	<0,05

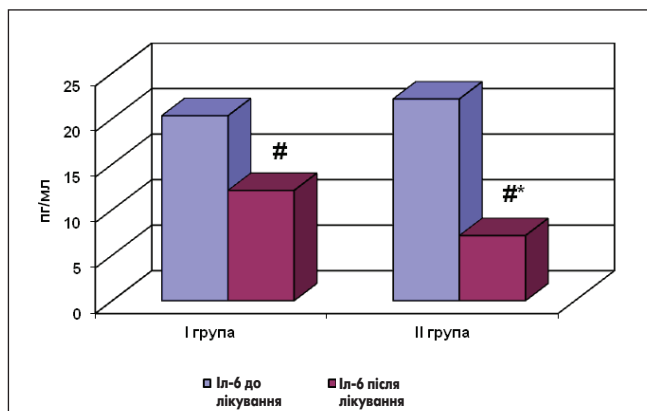


Рис. 1. Динаміка змін рівня ІЛ-6 у групах лікування розувастатином (група II) та симвастатином (група I)

* Вірогідність різниці між групами.

Вірогідність різниці всередині групи після лікування.

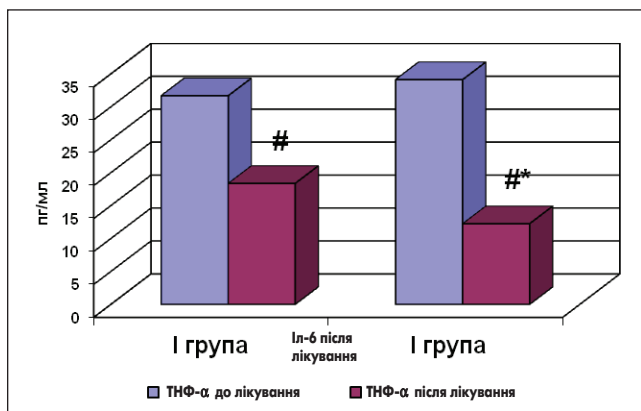


Рис. 2. Динаміка змін рівня ТНФ у групах лікування розувастатином (група II) та симвастатином (група I)

* Вірогідність різниці між групами.

Вірогідність різниці всередині групи після лікування.

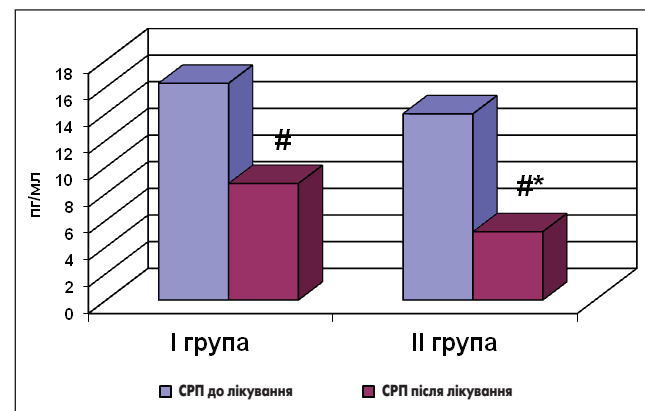


Рис. 3. Динаміка змін рівня С-реактивного протеїну у групах лікування розувастатином (група II) та симвастатином (група I)

* Вірогідність різниці між групами.

Вірогідність різниці всередині групи після лікування.

такі закономірності: вихідний рівень ТНФ був вищим за нормативні значення в обох групах та становив $31,67 \pm 2,89$ пг/мл у пацієнтів групи I та $34,12 \pm 3,21$ пг/мл у хворих групи II. У процесі лікування відбулося вірогідне зниження рівня ТНФ в обох групах, але в групі II на тлі використання розуваstatину цей показник зменшився достовірніше більше порівняно з групою I ($18,36 \pm 1,52$ пг/мл (група I) проти $12,24 \pm 1,31$ пг/мл (група II), $p < 0,01$). Таким чином сумарне зменшення показника ТНФ в процесі лікування у групі I становило $\Delta\% = 42,03\%$ ($p < 0,01$), а в групі II $\Delta\% = 64,13\%$ ($p < 0,01$), як наведено на рисунку 2.

Отже, можна дійти висновку, що розу-
вастатин навіть у малих дозах (10 мг) має
здатність більш активно порівняно з сим-
вастатином пригнічувати продукцію про-
запальних цитокінів.

Отримані переконливі дані про те, що навіть невелике збільшення концентрації СРБ відображає субклінічне запалення в стінці судини. СРБ – ключовий медіатор запалення, який виявляється як в інтимі вінцевих артерій з початковими явищами атеросклерозу, так і в атеросклеротичних бляшках. СРБ виявляє пряму ушкоджувальну дію на ендотелій [7], відіграє важливу роль активатора фагоцитозу, бере участь в активації білків системи комплементу, а також в реакціях імунного контролю за появою змінених антигенів, пошкоджених або схильних до апоптозу клітин. СРБ стимулює виділення низки прозапальних цитокінів, молекул адгезії, що привертають моноцити у вогнище запалення [9]. СРБ полегшує захоплення макрофагами ЛПНЩ і ЛПДНЩ. У численних дослідженнях встановлено роль СРБ як високочутливого маркера найближчого і віддаленого прогнозу при ІХС [13]. СРБ може бути навіть більш значущим фактором розвитку серцево-судинних ускладнень, ніж такі фактори ризику, як рівень ХС і ТГ, цукровий діабет або куріння. Відносний ризик виникнення інфаркту міокарда при підвищенні рівня ХС становить 2,3, а при зростанні вмісту СРБ і ХС досягає 5,0 [9].

Субаналіз даних, отриманих у дослідженні CARE, виявив кореляцію між підвищеними показниками запалення і ризиком розвитку інфаркту й інсульту. У пацієнтів, які приймали статини, рівень СРБ був нижчим на 38% порівняно з тими, хто отримував плацебо. Цей факт підтверджує сприятливу протизапальну дію статинів.

Таким чином, аналіз змін рівня СРП упродовж двох місяців лікування показав, що вихідний рівень СРП перевищував нормативні значення в обох групах на початку лікування і становив $16,26 \pm 1,93$ мг/мл у пацієнтів групи I та $13,97 \pm 1,64$ мг/мл у хворих групи II. На тлі проведеної терапії рівень СРП вірогідно зменшився в обох групах, але в групі з додаванням до основної базисної терапії розувастатину рівень СРП став достовірно нижчим ($5,12 \pm 0,98$ мг/мл) порівняно з групою I ($8,74 \pm 1,43$ мг/мл, $p < 0,05$). Отже, відсоткове зменшення рівня СРП становило в групі I $\Delta\%$ – 46,25%, $p < 0,05$, а в групі II $\Delta\%$ – 63,35%, $p < 0,01$, як наведено на рисунку 3.

Отже, окрім холестеринзнижуючих властивостей статини здійснюють багато холестериннезалежних, плеiotропних ефектів, включаючи протизапальні. Статини мають здатність впливати на специфічну та неспецифічну ланки імунітету у хворих на хронічну ІХС, причому у розувастатину ці ефекти більш виражені навіть при застосуванні його малих доз (10 мг).

На підставі вищевикладеного можна зробити такі висновки.

- Дисліпопротеїнемія та запалення є важливими ланками патогенезу системного атеросклерозу і значущими предикторами розвитку серцево-судинних ускладнень.

- Статини, яким притаманний виражений гіполіпідемічний ефект, посідають важливе місце в лікуванні захворювань, що асоціюються з атеросклерозом.

- Окрім холестеринзнижуючих властивостей, статини мають багато холестериннезалежних, плейотропних ефектів, включаючи протизапальні.

- Статини також впливають на специфічну й неспецифічну ланки імунітету у хворих на хронічну ІХС, причому розувастатин має більш виражені ефекти навіть при застосуванні малих доз (10 мг).

- Розувастатин, для якого доведені переваги щодо вираженості гіполіпідемічного та протизапального ефектів порівняно з іншими статинами, є препаратом вибору в лікуванні пацієнтів з ІХС.

Література

1. Аронов Д.М. Лікування і практика атеросклерозу. – М.: Тріада-Х, 2000.
2. Арутюнов Г.П. Статини гострі коронарні синдроми. Ми на порозі нового стандарту лікування // Клін. фармакол. і терапія. – 2001. – Т. 3 № 10.

3. Затеишиков Д.А. Лечение атеросклероза: насколько важно действие статинов на уровень холестерина? // Фарматека. — 2003. — № 6. — С. 39-43.
4. Карпов Ю.А. Липидоснижающая терапия как важный компонент в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. // РМЖ. Человек и лекарство. Актуальные вопросы медицины, 2011 г., том 19, № 7, с. 450.
5. Липовецкий Б.М. Клінічна ліпідологія. — Санкт-Петербург: Наука, 2000.
6. Ballantyne C.M., Bertolami M., Hernandez Garcia H.R. et al. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY II). *Am Heart J* 2006; 151: 975 e1-e9.
7. Celletti F.L., Waugh J.M., Amabile P.G. et al. Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression. *Nat Med* 2001; 7: 425-9.
8. Ferro D., Basili S., Alessandri S. et al. Inhibition of tissue factor-mediated thrombin generation by simvastatin. *Atherosclerosis* 2000; 149:111-6.
9. Ikeda U., Ito T., Shimada K. Statins and C-reactive protein. *Lancet* 1999; 353: 1274-5.
10. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin

versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152-160.

11. Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease – a perspective. *Drug Des Devel Ther* 2010; 4: 383-413.
12. Kwak B.R., Mach F. Statins inhibit leukocyte recruitment-new evidence for their anti-inflammatory properties. *Arterioscler Thromb Biol* 2001; 21: 1256-8.
13. Pasceri V., Chang J., Willerson J.T. et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by antiatherosclerotic drugs. *Circulation* 2001; 103: 2531-4.
14. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
15. Rezaianzadeh A., Namayandeh S.M., Sadr S.M. / National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Versus International Diabetic Federation Definition of Metabolic Syndrome, Which One is Associated with Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease? // *Int. J. Prev. Med.* – 2012. – Vol. 3 (8). – P. 552-558.



Мертеніл
розувастатин

На старт...

Увага...

Мертеніл!

Високий холестерин?

Недостатньо дієти?

Мертеніл — подаруй молодість судинам!

- швидка корекція рівня ліпідів
- повний спектр дозувань

Коротка інструкція для медичного застосування препарату МЕРТЕНІЛ (MERTENIL®)
Склад: діюча речовина: розувастатин; 1 таблетка містить 5 мг, 10 мг, 20 мг або 40 мг розувастатину, що еквівалентно 5,2 мг, 10,4 мг, 20,8 мг або 41,6 мг розувастатину кальцію.
Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби, монокомпонентні. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Розувастатин. Код АТС C10A A07.

Показання. Первинна гіперхолестеринемія (тип ІІа, за винятком сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії) або змішана дисліпідемія (тип ІІb), як доповнення до дієтотерапії, коли дієта та інші немедикаментозні методи лікування виявляються недостатніми. Сімейна гомозиготна гіперхолестеринемія як доповнення до дієтотерапії та інших методів ліпідолітичної терапії або у випадках, коли така терапія недостатньо ефективна. Профілактика серцево-судинних порушень. Для зниження ризику виникнення серйозних серцево-судинних порушень у дорослих пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку атеросклеротичних серцево-судинних. Лікування атеросклерозу. З метою уповільнення або відстрочення прогресування захворювання у пацієнтів, яким показана ліпідознижувальна терапія.

Протипоказання. Пацієнтам з гіперчутливістю до розувастатину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; пацієнтам із захворюваннями печінки в активній фазі, в тому числі невідомої етіології, зі стійким підвищенням активності печінкових трансаміназ, а також підвищенням рівня будь-якої трансамінази у сироватці крові більш ніж у 3 рази відносно верхньої межі норми; пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв); пацієнтам із міопатією; пацієнтам, які одночасно прийма-

ють циклоспорин; період вагітності і годування груддю; жінкам репродуктивного віку, які не застосовують надійних засобів контрацепції; пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, лактазною недостатністю, глюкозо-галактозною мальабсорбцією.

Побічні реакції. Відомо, що частка пацієнтів, які припинили застосування розувастатину у зв'язку з розвитком побічних реакцій, становила менше 4% від загальної кількості осіб, які отримували лікування. Частота ($\geq 1/100$, $< 1/10$): цукровий діабет, запаморочення, головний біль, запор, біль у животі, нудота, міалгія, астения. Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): свербіж, висипання, кропив'янка. Рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): реакції гіперчутливості (включаючи ангіоневротичний набряк), панкреатит, міопатія (включаючи міозит), рабдоміоліз, підвищення активності печінкових трансаміназ, протеїнурія. Дуже рідко ($< 1/10000$): поліневропатія, втрата пам'яті, жовтяниця, гепатит, артралгія, гематурія.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від впливу світла. Для лікарського засобу не потрібні спеціальні температурні умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ВАТ «Гедон Ріхтер», Угорщина. ЗАТ «ГЕДЕОН РІХТЕР-РУС», Російська Федерація.

Р. п. №UA/11705/01/01, №UA/11705/01/02, №UA/11705/01/03, №UA/11705/01/04; Наказ МОЗ України №540 від 30.08.2011.

RICHTER GEDEON

Представництво
«Ріхтер Гедон Нрт» в Україні
01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б,
тел.: (044) 492 99 19, (044) 492 99 11,
тел./факс: (044) 492 99 10
www.richter.com.ua

Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

Прикроватный тест для прогнозирования риска послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на сердце: шкала POAF

Фибрилляция предсердий (ФП) остается самым частым осложнением операций на сердце. Послеоперационная ФП (ПОФП) ассоциируется с тяжелыми клиническими и экономическими последствиями, в частности значительно повышает риск ближайшей и отдаленной смертности и приводит к существенным материальным затратам. В последние годы частота ПОФП стабильно повышается, главным образом вследствие увеличения количества пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями.

Высокая значимость ПОФП обуславливает большой интерес к профилактике этого типа аритмии. На сегодня проведено множество исследований, задачей которых было идентифицировать пациентов с наиболее высоким риском развития ПОФП, однако само количество таких исследований является доказательством неспособности эффективно предотвращать ФП в общей популяции больных. Рутинная фармакологическая профилактика ФП, в свою очередь, приведет к тому, что 60-80% пациентов будут подвержены побочным эффектам антиаритмических препаратов, не показанных в данной клинической ситуации, и соответствующим экономическим потерям. Таким образом, существует необходимость в создании инструмента, с помощью которого можно было бы идентифицировать больных с очень низким риском ФП, не нуждающихся в рутинной антиаритмической терапии.

Следует отметить, что попытки разработать модели для прогнозирования риска ПОФП предпринимались ранее, однако они имели недостаточную статистическую силу и, соответственно, не были валидированы. Кроме того, из этих моделей исключали пациентов с почечной и сердечной недостаточностью, а также больных, подвергающихся сложным операциям, несмотря на то что у таких пациентов риск ПОФП является самым высоким. Еще одним недостатком предлагавшихся ранее моделей является сложность расчета риска, что затрудняет их практическое применение и может отсрочивать назначение антиаритмической терапии.

Целью настоящей работы было создать эффективный и достоверный прикроватный инструмент для прогнозирования риска ПОФП и связанных с ней осложнений.

Материалы и методы

Скрининг для участия в исследовании прошли все больные, которые в 1999-2010 гг. подвергались аортокоронарному шунтированию (АКШ) или операции на клапанах сердца (с АКШ или без него) в трех кардиологических центрах Европы (Бристольский институт сердца, Великобритания; госпиталь Университета г. Варезе, Италия; Кардиологический центр г. Монца, Италия). Операции могли быть плановыми, urgentными и неотложными. Пациенты с наличием

в предоперационном анамнезе суправентрикулярных аритмий, требующих лечения, исключались. В итоге в статистический анализ вошли 17 622 больных.

Предоперационное ведение пациентов. Предоперационная антиаритмическая терапия не является рутинной практикой. Как правило, β-блокаторы назначают в день операции с последующим продолжением их приема при отсутствии

противопоказаний. По завершении хирургического вмешательства больных переводят в отделение интенсивной терапии (ОИТ). До выписки пациенты подвергаются постоянной электрокардиографической телеметрии и стандартной электрокардиографии в 12 отведениях; при клиническом подозрении на ФП проводят дополнительные считывания. Стандартом фармакотерапии ПОФП

является амиодарон, назначаемый перорально или внутривенно. Больным, не достигшим успешной кардиоверсии с восстановлением ритма и имеющим персистирующую ФП, еще до выписки назначают варфарин с целевым международным нормализованным отношением 2,0-3,0, планируя электрическую кардиоверсию в пределах 30 дней. При наличии выраженных симптомов или

Таблица 1. Характеристики пациентов в зависимости от развития послеоперационной ФП								
Переменные*	Все пациенты (n=17 262)			Деривационная когорта (n=12 938)		Контрольная когорта (n=4324)		
	Без ФП (n=12 701)	ФП (n=4561)	p	Без ФП (n=9515)	ФП (n=3423)	Без ФП (n=3186)	ФП (n=1138)	p
Возраст, лет, %	65,1±10,8	69,7±8,9	<0,001	65,1±10,7	69,7±9,1	65,1±11,1	69,8±8,4	0,48
<60	28,3	13,1	<0,001	28,4	13,3	27,9	12,5	0,25
60-69	35,4	33,1		35,5	33,1	35,3	33,3	
70-79	32,5	44,1		31,3	43,6	32,1	45,8	
≥80	4,8	9,7		4,9	10,1	4,7	8,4	
Мужчины, %	76,2	72,1	<0,001	76,3	71,7	75,6	73,1	0,85
ИМТ, кг/м²	27,3±4,3	27,1±4,5	0,17	27,2±4,3	27,1±4,5	27,2±4,3	27,1±4,4	0,47
ИМТ >40 кг/м², %	0,7	1,0	0,15	0,8	1,0	0,6	1,0	0,62
Кардиальный анамнез								
Неотложная ситуация	2,8	4,8	<0,001	2,8	4,7	2,5	5,3	0,94
ИАБП	0,7	2,0	<0,001	0,7	1,9	0,8	2,0	0,49
Операция на сердце в анамнезе	3,7	3,7	0,91	3,5	3,9	4,1	3,1	0,62
ОИМ в анамнезе	36,2	36,4	0,81	36,4	36,8	35,4	35,2	0,16
ФВ ЛЖ	55,5±11,3	53,4±12,2	<0,001	55,6±11,3	53,7±12,2	55,3±11,4	52,7±12,2	0,53
ФВ ЛЖ <30, %	3,3	5,2	<0,001	3,3	5,3	3,2	4,8	0,57
Сопутствующие заболевания, %								
АГ	64,9	68,7	<0,001	64,8	69,1	65,2	67,4	0,94
СД	20,0	21,7	0,012	19,9	21,5	20,1	22,2	0,69
ХОБЛ	5,2	8,4	<0,001	5,4	8,3	4,5	8,8	0,26
ЗПС	9,7	11,5	<0,001	9,8	11,8	9,4	10,7	0,25
КВЗ	7,3	9,1	<0,001	7,3	9,6	7,1	7,5	0,13
рСКФ, мл/мин/1,73 м²	66,8±22,0	63,9±23,8	<0,001	66,8±21,9	63,9±25,2	66,7±22,3	63,6±18,9	0,53
рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² или диализ, %	0,4	0,7	0,003	0,5	0,9	0,6	1,1	0,22
Сумма EuroSCORE, n	4,0±2,8	5,4±3,1	<0,001	4,0±2,8	5,5±3,0	4,0±2,8	5,4±3,1	0,89
Предоперационная лекарственная терапия, %								
β-блокаторы	54,8	52,9	0,17	53,7	53,7	53,0	50,3	0,16
ББК	21,0	22,8	0,11	21,1	23,1	20,7	22,1	0,61
ИАПФ	38,8	40,1	0,32	38,9	38,5	38,5	40,6	0,21
Статины	57,8	58,6	0,44	57,8	58,1	57,9	59,9	0,55
Особенности операции								
Время КПШ, мин	76,9±53,1	88,8±56,1	<0,001	76,8±52,4	89,4±55,8	76,9±55,1	87,0±56,9	0,55
Время ПА, мин	51,6±39,5	59,9±42,5	<0,001	51,6±39,6	60,3±41,8	51,4±39,3	59,0±44,5	0,44
Применение КПШ, %	66,4	74,0	<0,001	66,2	74,0	67,0	74,2	0,33
Операция на клапанах, %	29,0	41,5	<0,001	28,9	41,7	29,1	41,1	0,88
ИАБП, %	1,1	2,9	<0,001	1,1	3,1	1,2	2,1	0,42
Послеоперационное ведение								
Вентиляция, ч	6 (4-11)	8,5 (5-17)	<0,001	6 (4-11)	8 (5-17)	6 (4-11)	9 (5-17)	0,39
Время пребывания в ОИТ, ч	24 (23-48)	43 (23-72)	<0,001	24 (23-48)	44 (23-72)	25 (23-48)	36 (23-72)	0,73
ЦВК, %	1,7	4,5	<0,001	1,8	4,5	1,7	4,4	0,79
ОПП, %	3,4	10,5	<0,001	3,4	10,5	3,5	10,4	0,94
ПЗТ, %	0,8	2,6	<0,001	0,8	2,5	0,8	3,0	0,85
Гемотранфузия, %	37,7	51,0	<0,001	37,5	51,4	38,5	49,9	0,88
Больничные показатели								
Длительность госпитализации, сут	7 (6-8)	8 (7-12)	<0,001	7 (6-8)	8 (7-12)	7 (6-8)	8 (7-11)	0,86
Летальность, %	1,2	3,0	<0,001	1,1	3,2	1,3	2,4	0,77

* Данные представлены для непрерывных переменных как среднее ± стандартное отклонение или медиана [25-й перцентиль – 75-й перцентиль], для категориальных переменных – в виде %.

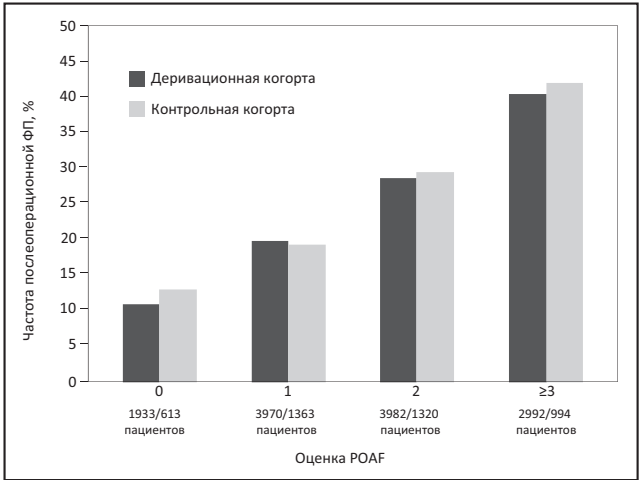


Рис. 1. Частота ПОФП в зависимости от оценки ROAF в деривационной и контрольной когортах (обе когорты, тест Кокрейна-Эрмитаджа; p<0,001)

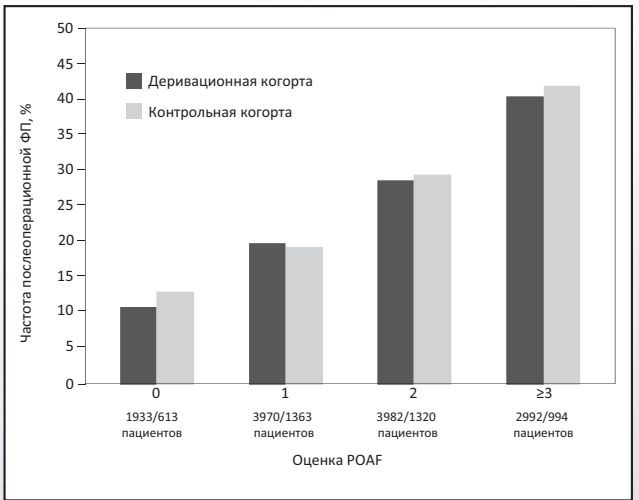


Рис. 2. Корреляция между оценкой ROAF и прогнозируемой вероятностью развития ПОФП

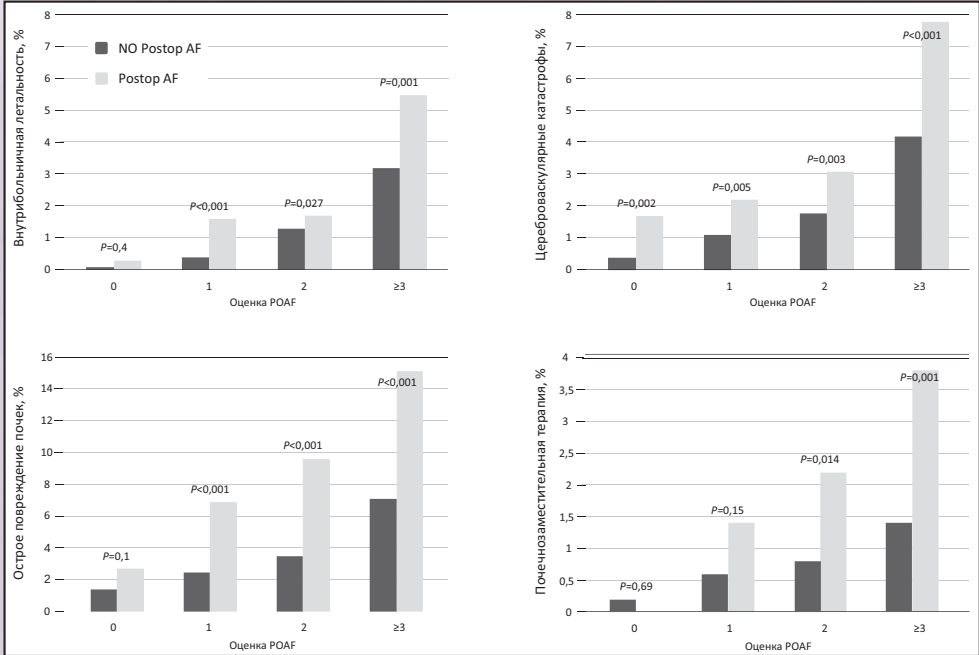


Рис. 3. Частота послеоперационных осложнений (внутрибольничная летальность, cerebrovasкулярные катастрофы, острое повреждение почек, почечнозаместительная терапия) в зависимости от оценки ROAF и частоты ПОФП

Таблица 2. Результаты многомерного анализа прогностических факторов ПОФП			
Переменная	ОР (95% ДИ)	Коэффициенты	Баллы
Возраст, лет			
<60*			
60-69	2,04 (1,81-2,31)	0,715	1
70-79	2,93 (2,60-3,30)	1,076	2
≥80	3,94 (3,31-4,69)	1,372	3
ХОБЛ	1,33 (1,14-1,56)	0,286	1
рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² или диализ	1,90 (1,17-3,10)	0,643	1
Неотложное вмешательство	1,50 (1,19-1,88)	0,404	1
Интрааортальная баллонная помпа до операции	1,90 (1,28-2,83)	0,644	1
ФВ ЛЖ <30%	1,45 (1,18-1,77)	0,369	1
Операция на клапанах	1,68 (1,55-1,83)	0,519	1
Константа		-2,032	

* Возраст <60 был референтной группой.

неэффективности антиаритмической терапии для контроля ритма желудочковых сокращений кардиоверсия может быть проведена в любое время после операции.

Задачи и определения. Главной задачей настоящего исследования было идентифицировать независимые предикторы ПОФП и на их основании разработать эффективный прикроватный инструмент для прогнозирования ПОФП и ассоциированных осложнений. Послеоперационное острое повреждение почек (ОПП) определяли по критериям RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of Function, End-stage renal disease); расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) определяли по формуле Сотрудничества по эпидемиологии хронической болезни почек. Цереброваскулярные катастрофы (ЦВК) диагностировали при возникновении нового неврологического дефицита с соответствующим морфологическим субстратом, верифицированным по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Решение о проведении АКШ на работающем сердце или АКШ с искусственным кровообращением принимал лечащий хирург.

Статистические методы. Популяцию больных случайным образом разделили на деривационную (75%) и контрольную (25%) когорты. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SPSS (версия 20), при этом применялись точные тесты Фишера, χ^2 , Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса, Кокрейна-Эрмитаджа, Спирмена и Вальда, многомерный анализ (ANOVA), логистическая регрессия и другие методы.

Результаты

Исходные и операционные характеристики включенных пациентов представлены в таблице 1. Средний возраст больных составил 66,3±10,6 года (диапазон от 18 до 92 лет), женщин было 25%. АКШ было проведено 11 685 участникам (68%), операция на клапанах — 3672 (21%); остальные 1905 пациентов (11%) перенесли обе операции.

Частота ПОФП составила 26,4% (4561 из 17 262 пациентов) в целом, 23% (n=2667) при АКШ, 31% (n=1133) при операциях на клапанах и 40% (n=761) при сочетанных вмешательствах. ПОФП развивалась преимущественно в первые 2 дня после операции. Профиль пациентов с ПОФП значительно отличался от такового больных без ПОФП в отношении демографических характеристик, сопутствующих заболеваний и операционных показателей. Пациенты с ПОФП по сравнению с больными без ПОФП отличались более старшим возрастом (69,7±8,9 vs 65,1±10,8 года; p<0,0001), были представлены преимущественно мужчинами (72 vs 76%; p<0,0001) с низкими показателями фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ; 53,4±12,2 vs 55,5±11,3%; p<0,0001) и рСКФ (63,8±23,9 vs 66,7±22,1 мл/мин/1,73 м²; p<0,001) и имели более тяжелый профиль сопутствующих заболеваний (сумма EuroSCORE 5,4±3,1 vs 4,0±2,8; p<0,001). Примечательно, что схема предоперационной фармакотерапии на развитие ФП не влияла. В частности, применение β -блокаторов (p=0,174), блокаторов кальциевых каналов (БКК; p=0,114), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ; p=0,321) и статинов (p=0,453) не ассоциировалось со сниженным риском ФП.

Деривационная и контрольная когорты. Результаты многомерного анализа факторов, предсказывающих риск ПОФП, представлены в таблице 2. Девяносто семь пациентов (0,6%) не были включены в заключительный анализ из-за отсутствия данных по тому или иному фактору риска.

У представителей деривационной когорты независимыми предикторами ПОФП по данным логистической регрессии были возраст, неотложная операция, предоперационная интрааортальная баллонная помпа (ИАБП), ФВ ЛЖ <30%, рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² или диализ, операция на клапанах сердца и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Частота развития ПОФП в деривационной когорте составила 11,1% (215/1933 пациентов), 20,1% (799/3970 участников), 28,7% (1141/3982 больных) и 40,9% (1223/2992 пациентов) при сумме баллов ROAF 0, 1, 2 и ≥3 соответственно (p<0,001; рис. 1, 2).

В контрольной когорте частота ФП составила 13,2% (81/613 больных), 19,5% (266/1363 пациента), 29,9% (395/1320 участников) и 42,5% (422/994 пациента) при сумме баллов ROAF 0, 1, 2 и ≥3 соответственно (p<0,001; рис. 1).

В общей популяции исследования риск внутрибольничной летальности (p<0,001), инсульта

(p<0,001), ОПП (p<0,001), почечнозаместительной терапии (ПЗТ; p<0,001) и длительность пребывания в стационаре (p<0,001) увеличивались параллельно с повышением риска и частоты развития ПОФП. Риск неблагоприятных событий у пациентов с ПОФП повышался при любых оценках ROAF. Тем не менее абсолютная разница в частоте неблагоприятных событий была наиболее очевидной у больных с оценкой ROAF ≥3. Кроме того, оценка ROAF достоверно ассоциировалась с продолжительностью госпитализации, ЦВК, ОПП и ПЗТ (рис. 3). Достоверная корреляция также наблюдалась между оценкой ROAF и длительностью пребывания в стационаре (p<0,001).

Пациенты, относящиеся к группе высокого риска. При анализе прогностического влияния ПОФП у участников с оценкой ROAF ≥3 (3986 больных) было установлено, что ФП ассоциировалась с повышенным риском внутрибольничной летальности в целом (5,5 vs 3,2%; p=0,001) и летальности во все дни пребывания в стационаре, кроме дня операции (5,1 vs 2,6%; p<0,001), а также повышенным риском ЦВК (7,8 vs 4,2%; p<0,001), ОПП (15,1 vs 7,1%; p<0,001), ПЗТ (3,8 vs 1,4%; p<0,001) и продолжительностью госпитализации (в среднем 13,2 vs 10,2 дня; p<0,001).

Анализ с поправкой на сумму EuroSCORE показал, что у пациентов с оценкой ROAF ≥3 риск смерти был наиболее высоким (отношение рисков 3,61; 95% доверительный интервал 1,27-10,26). При этом ПОФП достоверно ассоциировалась с повышенным риском внутрибольничной летальности (ОР 1,49; 95% ДИ 1,08-2,05), ЦВК (ОР 1,76; 95% ДИ 1,34-2,31), ОПП (ОР 2,21; 95% ДИ 1,72-2,62), ПЗТ (ОР 2,68; 95% ДИ 1,42-5,08) и длительностью пребывания в стационаре (коэффициент 0,09; 95% ДИ 0,07-0,10).

Заключение

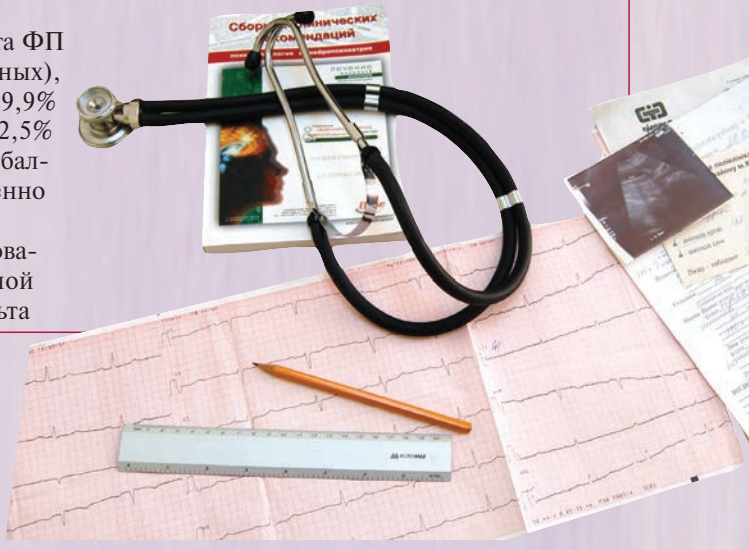
Шкала ROAF, основанная на общедоступных предоперационных данных, является простым и точным прикроватным инструментом, позволяющим идентифицировать пациентов с высоким риском ПОФП — кандидатов на назначение профилактической антиаритмической терапии. Принимая во внимание возможность оценки других рисков (внутрибольничной летальности, инсульта, острой почечной недостаточности, длительности пребывания в стационаре), применение шкалы ROAF будет способствовать разработке и обновлению клинических и терапевтических стратегий, направленных не только на минимизацию риска ПОФП, но и на улучшение высоких показателей заболеваемости и смертности, наблюдаемых у больных с этим типом аритмии.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Mariscalco G., Biancari F., Zanobini M. et al. Bedside Tool for Predicting the Risk of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: The POAF Score. J Am Heart Assoc. 2014 Mar 24; 3 (2): e000752.

Перевод с англ. **Алексея Терещенко**



М.Н. Долженко, д.м.н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев



К вопросу о метаболическом ремоделировании миокарда

В 2004 г. М. van Bilsen и соавт. предложили термин «метаболическое ремоделирование миокарда» для обозначения патологических изменений, опосредованных избытком активации жирных кислот в кардиомиоците. Понимание сущности нарушений метаболизма кардиомиоцита при гипоксии открывает возможности для медикаментозного воздействия – миокардиальной цитопротекции, то есть предохранения кардиомиоцита от последствий ишемии, которые могут включать: торможение окисления свободных жирных кислот (ранолазин, триметазидин, мельдоний), усиление поступления глюкозы в миокард (раствор глюкоза – калий – инсулин, что не получило подтверждения в исследованиях доказательной медицины), стимуляцию окисления глюкозы (L-карнитин), восполнение запасов макроэргов (фосфокреатин), улучшение трансмиокардиального транспорта $NAD^+/NADH$ (аминокислоты), открытие K^+ -АТФ-каналов (никорандил).

В последнее время все больше внимания уделяется тому факту, что атеросклеротическое поражение сердца является не единственным фактором, вызывающим ишемию, и более 50% инфарктов миокарда регистрируют у пациентов, не имеющих критического стеноза коронарных артерий. В связи с этим возникли предположения к альтернативному подходу к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с акцентом на защите кардиомиоцита как основной мишени ишемии. Известно, что в физиологических условиях 10% АТФ образуется при окислительном фосфорилировании в митохондриях за счет аэробного гликолиза (расщепление глюкозы до пирувата). Восполнение остального количества энергии для функционирования кардиомиоцита при нормальном кислородном обеспечении происходит за счет окисления свободных жирных кислот (СЖК), распад которых обеспечивает синтез АТФ до 80%. Однако СЖК по сравнению с глюкозой – менее эффективный источник АТФ, так как при их окислении на выработку одного и того же количества АТФ требуется кислорода на 10% больше. Выраженный дисбаланс между потребностью в кислороде при окислении глюкозы и СЖК приводит к тому, что при ишемии в митохондриях кардиомиоцита накапливается большое количество недоокисленных активных форм СЖК, что еще больше усугубляет разобщение окислительного фосфорилирования, опосредует накопление свободных радикалов,

формирование внутриклеточного ацидоза, увеличение проницаемости клеточных мембран, высвобождение внутриклеточных ферментов, накопление ионов кальция и, как следствие, нарушение сократимости сердечной мышцы. Если ишемия сохраняется более продолжительное время, то наблюдается повреждение митохондриальных мембран, активизация лизосомальных ферментов и, как следствие, гибель кардиомиоцита.

В качестве метаболической кардиопротекторной терапии у больных с ИБС прежде всего показаны средства, блокирующие парциальное окисление СЖК, – р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors).

Именно поэтому, согласно последним публикациям Европейского кардиологического журнала за 2011–2012 гг., в частности материалам опубликованной сентябрьской дискуссии Британского общества по кардиоваскулярным исследованиям и Рабочей группы по клеточной биологии Европейского общества кардиологов, ключевым вопросом является возможность медикаментозного влияния на митохондрии кардиомиоцитов, а также поиск средств, оказывающих метаболическое воздействие, результатом которого является повышение содержания АТФ в миокарде.

Определена важность митохондриальной наполненности кальцием, что контролирует аэробный обмен веществ и обеспечение поступления АТФ в кардиомиоцит.

В то же время это может вызвать гибель клеток, так как митохондриальная перегрузка кальцием обуславливает митохондриальную деполяризацию, высвобождение цитохрома С и апоптоз или биоэнергетический коллапс и некротическую гибель кардиомиоцитов.

Уже в 1960 году было известно, что кальций проникает в клетку через митохондрии, и основной задачей являлось определение белка-транспортера. Данный субстрат был обнаружен путем поиска в базе данных митохондриальных генов. Определение генной мишени для выявления митохондриальной перегрузки кальцием является важным шагом вперед, так как теперь потенциально есть цель для создания и определения эффективности новых препаратов и подходов, способствующих предотвращению повреждения миокарда при ишемических событиях.

Наиболее изученными препаратами, блокирующими окисление СЖК, являются р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors), к которым относятся ранолазин, триметазидин и мельдоний. Каждый из этих препаратов имеет свой механизм блокирования окисления СЖК, что следует учитывать при использовании этих лекарственных средств в той или иной клинической ситуации.

Ранолазин – обратимый ингибитор дегидрогеназы НАД-Н в митохондриях, способствующий повышению эффективности метаболизма, триметазидин тормозит бета-окисление длинноцепочечных и короткоцепочечных жирных кислот в митохондриях, блокируя



М.Н. Долженко

последнюю реакцию 4-стадийного процесса окисления жирных кислот (3-кетоацил-КоА-тиолазу), что сопровождается относительным возрастанием роли гликолиза в миокарде с соответствующим повышением эффективности процесса энергообразования и одновременным уменьшением образования свободных радикалов на фоне блокады бета-окисления СЖК. Однако следует отметить, что триметазидин не препятствует накоплению активированных жирных кислот в митохондриях, при этом происходит неизбежное накопление недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий.

Милдронат (мельдоний) уменьшает интенсивность бета-окисления СЖК посредством предотвращения поступления их в митохондрии: ограничивает транспорт через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жирных кислот, в то время как короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться там, при этом не происходит накопления недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий. Это означает, что он практически не способен оказывать токсическое действие на дыхание митохондрий, так как блокирует окисление не всех жирных кислот.

Высокая антиишемическая эффективность Милдроната (Grindex, Латвия) продемонстрирована в целом ряде исследований последних лет при стенокардии, инфаркте миокарда, аортокоронарном шунтировании. Установлено положительное действие Милдроната на толерантность к физической нагрузке, клинические проявления стенокардии, потребность в приеме нитратов. Отмечен антиаритмогенный эффект Милдроната, уменьшение потребности в ингибиторах

“



Высокая антиишемическая эффективность Милдроната (Grindex, Латвия) продемонстрирована в целом ряде исследований последних лет при стенокардии, инфаркте миокарда, аортокоронарном шунтировании

”

ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с артериальной гипертензией, при заболеваниях периферических артерий, в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Эффект медикаментозного preconditionирования у Милдроната распространяется и на мозговые клетки, что позволяет применять препарат при сосудистых заболеваниях головного мозга: дисциркуляторной энцефалопатии, остром ишемическом инсульте, хронических цереброваскулярных заболеваниях. Препарат эффективен при сосудистой и дистрофической патологии глазного дна.

Милдронат рекомендуется для приема внутрь или внутривенного введения в составе комплексной терапии ИБС, ХСН, острых и хронических нарушений мозгового кровообращения.

Милдронат можно вводить парабольбарно при остром нарушении кровообращения в сетчатке, гемофтальме и кровоизлиянии в сетчатку различной этиологии, тромбозе центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии. Разовая доза препарата составляет 500–1000 мг, суточная — 1000 мг.

Зарегистрированный в Украине Милдронат GX — это новая соль мельдония (мельдония фосфат в таблетированной форме в дозе 500 мг, созданный как альтернатива существующим формам мельдония).

В чем заключается преимущество данной формы? Известно, что качество препарата и побочные эффекты, которые он вызывает, определяются его биодоступностью.

Милдронат GX обладает высокой биодоступностью — 78%, и это говорит о том, что данный препарат возможно применять в таблетированной форме, инъекционное введение при такой высокой биодоступности можно не использовать. В случае амбулаторного лечения применение Милдроната per os более целесообразно.

Очень важен высокий комплаенс при применении данного препарата — схема приема Милдроната GX 2 таблетки по 500 мг один раз в сутки утром является удобной для пациента.

Следует отметить, что у Милдроната GX расширенный спектр показаний. Например, уникальное показание — лечение периферических артерий — свойственно только Милдронату GX, так как исследование проводилось с этим препаратом. Цитопротекторные свойства Милдроната GX позволили доказать его клиническую эффективность при заболеваниях периферических сосудов, особенно при облитерирующем атеросклерозе

артерий нижних конечностей. В 2010 году было завершено проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы с двумя группами лечения по применению Милдроната GX у больных с перемежающейся хромотой MI&CI, в котором пациенты получали Милдронат GX 500 мг 2 раза в сутки. В исследовании участвовали 62 больных, у которых определялась продолжительность переносимости физической нагрузки после 24 недель приема Милдроната GX, которая увеличилась на 82,5%. Эффективность

данного препарата была статистически достоверна ($p=0,026$). Даже у пациентов пожилого возраста применение мельдония было безопасным.

Особенно необходимо отметить присущий Милдронату эффект последствия, заключающийся в сохранении толерантности к физической нагрузке (измеряющейся в ACD и ICD — соответственно абсолютное пройденное расстояние и дистанция, пройденная пациентом без боли в ногах) не менее 1 мес после прекращения приема Милдроната GX.

На сегодняшний день особенно актуальными являются экономические преимущества Милдроната GX. Рекомендуемой суточной дозировки 1000 мг можно достичь в результате приема 2 таблеток, следовательно, одной упаковки Милдроната GX достаточно на курс лечения — 1 мес.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что по комплаенсу, эффективности и экономической целесообразности назначение Милдроната GX является наиболее предпочтительным для украинских пациентов.

МІЛДРОНАТ® GX

мельдония фосфат

НОВАЯ форма выпуска — НОВЫЕ возможности!

НОВАЯ ФОРМА ВЫПУСКА:
мельдония фосфат
в виде таблеток по 500 мг

НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ:
расширенный спектр показаний

УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ:
1 раз в сутки

ВЫСОКАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ВЫГОДА ПРИМЕНЕНИЯ

ТРОЙНАЯ ЗАЩИТА КЛЕТОК ГОЛОВНОГО МОЗГА И КАРДИОМИОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ

ПАНАЦЕЯ ПРЕПАРАТ РОКУ

Милдронат® GX таблетки по 500 мг №60, СОСТАВ: Действующее вещество: мельдония фосфат 500мг. **ЛЕЧЕБНЫЕ СВОЙСТВА:** Аналог гамма-бутиробетанина, угнетает гамма-бутиробетанингидроксилазу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через мембрану клеток. **ПОКАЗАНИЯ:** В комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дистормональная кардиомиопатия; острые и хронические нарушения мозгового кровообращения (мозговые инсульты и хроническая недостаточность мозгового кровообращения); заболевания периферических артерий; пониженная работоспособность, физическое перенапряжение. **ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ:** Головная боль, диспепсия, тахикардия, возбуждение, снижение АД. Р.С. №10815/01/01 от 27.07.2010. ООО «УНИВЕРСАЛЬНОЕ ТИСТРО «ГРІНД» ЛАВМА» у. Копичинська, 1, п.ф. 97

Примечание: АО «Гриндекс», Латвия, ул. Крустпили, 53, Рига, LV-1057, Латвия. Изготавливается по рецепту. Для получения более детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения. Информация при инвентаризации средства. Информация для использования в профессиональной деятельности медицинскими и фармацевтическими работниками. *Медик, розничная стоимость, грн, сентябрь 2013; средняя стоимость мельдония инъекционного; милдронат капсулы 250 мг

В.П. Іванов, д.м.н., професор кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Можливості використання валсартану при артеріальній гіпертензії в амбулаторній практиці: реалії створення в ракурсі українського популяційного дослідження 2010-2013 років

На сьогоднішній день практична медицина має достатньо потужний фармакологічний потенціал для лікування хворих з артеріальною гіпертензією (АГ), який базується насамперед на п'яти основних класах антигіпертензивних препаратів – АГП (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, діуретики, антагоністи кальцію, блокатори рецепторів ангіотензину II – БРА II і β-адреноблокатори). Доведеним фактом є те, що всі класи АГП мають достатньо високу антигіпертензивну ефективність і певну доказову базу щодо покращення прогнозу пацієнтів з АГ. При цьому якщо стосовно зниження артеріального тиску (АТ) різні АГП загалом демонструють співставну ефективність, то щодо впливу на прогноз пацієнтів їх ефективність дещо відрізняється. Так, результати проведених досліджень свідчать про принципи відмінності в характері прогнозомодифікуючих ефектів представників різних класів АГП, з одного боку, і різних представників одного класу – з іншого, що певним чином дає підстави говорити сьогодні як про класово-специфічні, так і про молекулоспецифічні ефекти АГП.

Крім того, слід зауважити, що останнім часом досить принципово ставиться питання про оцінку ефективності АГП, яка має базуватися не лише на досягненні цільового рівня АТ, а й на оцінці характеру органопroteкції тривалої терапії. Логічно було б припустити, що саме остання й зумовлює характер прогнозомодифікуючої дії більшості АГП та надає можливість мінімізувати розвиток різних серцево-судинних ускладнень, насамперед таких, як інсульт і інфаркт міокарда. При цьому в якості інформативних і клінічно доступних маркерів ефективної органопroteкції у хворих з АГ передусім розглядають:

- регрес гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), що оцінюється за динамікою величини індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) і визначається на підставі даних ехокардіографічного дослідження;
- регрес структурного ремоделювання судин, що оцінюється за динамікою величини товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) сонних артерій і визначається на підставі даних ехографії судин;
- регрес та стабілізацію функціонального стану нирок, що оцінюється за динамікою величини клубочкової фільтрації і протеїнурії.

З огляду на проблему органопroteкції фокус дослідників насамперед спрямовується на блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яка відіграє провідну роль як у розвитку й підтриманні АГ, так і у виникненні різних серцево-судинних ускладнень, у тому числі фатальних. Блокатори РААС (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту і БРА II) позиціонуються у наш час не лише як високоефективні антигіпертензивні засоби, а й як засоби з найбільш ефективною органопroteкцією. На сьогоднішній день переконливо доведено, що блокатори РААС здатні забезпечити позитивний органопroteкторний ефект незалежно від їх антигіпертензивного потенціалу та характеру зниження АТ. Натомість хронічна блокада РААС, безперечно, сприяє додатковому покращенню найближчого і віддаленого прогнозу у всіх категорій хворих з АГ.

У цій публікації представлено результати популяційного дослідження клінічної ефективності БРА II валсартану (Вазар, Actavis) і фіксованих комбінацій валсартану з гідрохлортiazидом – ГХТ (Вазар Н, Actavis) у клінічній амбулаторній практиці України. Дослідження проведено з квітня 2010 р. по липень 2011 р. у 8 обласних центрах України (Вінниця, Донецьк, Луганськ, Полтава, Рівне, Ужгород, Харків, Чернігів) та АР Крим. Результати дослідження були висвітлені в попередніх публікаціях.

Метою представленої розробки є підсумовування результатів різних фрагментів дослідження, що включало оцінку антигіпертензивної ефективності, фармакологічної безпечності та характеру органопroteкторних властивостей валсартану і його фіксованих комбінацій з ГХТ у пацієнтів,

які до цього не отримували постійної антигіпертензивної терапії.

Основні критерії включення хворих у дослідження:

- гіпертонічна хвороба (ГХ) II стадії за рекомендаціями Української асоціації кардіологів;
- відсутність постійної антигіпертензивної терапії;
- відсутність протипоказань до застосування БРА II.

Критерії виключення:

- ГХ I і III стадій та симптоматична АГ за рекомендаціями Української асоціації кардіологів;
- порушення серцевого ритму та провідності, які потребували постійної антиаритмічної терапії або імплантації штучного електрокардіостимулятора;
- тяжкі захворювання дихальної системи та шлунково-кишкового тракту;
- захворювання щитоподібної залози та злоякісні утворення;
- зловживання алкоголем та тяжкі нейророзлади;
- наявність абсолютних протипоказань до застосування БРА II;
- наявність попередньої антигіпертензивної терапії.

Дизайн дослідження схематично представлено в таблиці 1. Слід зауважити, що перехід на наступний етап лікування здійснювали лише у разі неефективності попередньої антигіпертензивної терапії. При цьому її ефективність оцінювали за загально визначеними критеріями – терапія вважалася ефективною за умови досягнення цільового рівня АТ (<140/90 мм рт. ст.) протягом доби, відсутності побічних реакцій препаратів та погіршення суб'єктивного статусу пацієнта.

Методи дослідження

1. З метою контролю рівня АТ здійснювали вимірювання офісного і домашнього АТ згідно з рекомендаціями Європейського товариства за АГ.

2. Для оцінки структурно-функціонального стану ЛШ проводили трансторакальну ехокардіографію в М-, В- і Д-режимах з визначенням стандартних показників. ІММЛШ визначали в г/м² за формулою Ren Convention, діастолічну дисфункцію ЛШ (ДДЛШ) і характер структурно-геометричного ремоделювання – згідно із сучасними рекомендаціями.

3. З метою оцінки структурно-функціонального стану судин проводили ехографію сонних артерій за допомогою методу кольорового дуплексного ультразвукового сканування з визначенням стандартних показників.

4. Для оцінки функціонального стану нирок визначали наявність та рівень протеїнурії і мікроальбумінурії у мг/добу, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Кокрофта-Гауфта.

Методи статистичного аналізу. Статистичну обробку результатів дослідження

проведено з використанням програми StatSoft «Statistica» v. 10 згідно з рекомендаціями. Якісні показники представлено як абсолютні значення і відсотки (%), кількісні – як середнє значення ± математична похибка середнього або медіана (інтерквартильний розмах). Порівняння величин показників до та після лікування здійснювали за непараметричним W-критерієм Вілкоксона та критерієм χ^2 для зв'язаних вибірок. Для визначення незалежних предикторів кардіо-, вазо- та ренопротекторного ефектів було застосовано множинну покрокову лінійну регресію (Multiple Regression).

Оцінка антигіпертензивної ефективності і фармакологічної безпечності валсартану і його фіксованих комбінацій з ГХТ упродовж 3 міс лікування

До проведеного аналізу включили 1441 пацієнта з ГХ II стадії. Серед них чоловіки становили 54,4% (n=784), жінки – 45,6% (n=757) відповідно. Вік обстежених коливався від 30 до 78 років і в середньому становив 56,1±0,1 року (медіана віку – 55, інтерквартильний розмах – 51 і 65). Клінічну характеристику пацієнтів наведено в таблиці 2.

Аналіз антигіпертензивної ефективності проведеного лікування свідчив, що застосування валсартану та його фіксованих комбінацій з ГХТ упродовж 3 міс виявилось ефективним у 70,2% (1012 із 1441) пацієнтів. Термін досягнення цільового рівня

Таблиця 1. Дизайн дослідження	
1-й етап (стартове лікування)	
Валсартан (Вазар, Actavis) у дозі 80 або 160 мг/добу	
Початкова доза препарату визначалася індивідуально з урахуванням вихідного рівня АТ. Оцінку ефективності препарату проводили не раніше, ніж через 10 днів лікування	
2-й етап (переходили у разі неефективності 1-го етапу)	
Комбінація валсартану з ГХТ (Вазар Н, Actavis) 80/12,5 або 160/12,5 мг відповідно або збільшення дози валсартану до 160 або 320 мг/добу	
Вибір між монотерапією валсартаном або його фіксованою комбінацією з ГХТ здійснювався на розсуд лікаря. Оцінка ефективності не раніше 10-го дня лікування	
3-й етап (переходили у разі неефективності 2-го етапу)	
Фіксована комбінація максимальної дози валсартану з ГХТ 320/12,5 мг або 320/25 мг/добу	
Оцінка ефективності не раніше 10-го дня лікування	
4-й етап (переходили у разі неефективності 3-го етапу)	
Додавали S(-)-амлодипін (Азомекс, Actavis) у дозі 2,5-5 мг/добу	
Оцінка ефективності не раніше 10-го дня лікування	
5-й етап (переходили у разі неефективності 4-го етапу)	
Додавали α-адреноблокатор	
У разі неефективності пацієнта виключали з дослідження	

АТ коливався від 6 до 32 і в середньому становив 14,8±1,1 дня. У 27,9% (402 із 1441) хворих для досягнення цільового рівня АТ виникла необхідність у додатковому застосуванні S(-)-амлодипіну та α-адреноблокаторів. У 2,2% (31 із 1441) пацієнтів валсартан було відмінено внаслідок розвитку стійких і незворотних побічних реакцій.

У 38,6% (391 із 1012) хворих позитивний антигіпертензивний ефект був досягнутий на тлі монотерапії валсартаном у дозі 80-320 мг/добу, тоді як у 61,4% (621 із 1012) – при застосуванні фіксованих комбінацій валсартану з ГХТ у дозах 80/12,5-320/12,5 або 320/25 мг/добу.

Оцінка характеру змін рівня офісного АТ на тлі лікування валсартаном та його фіксованих комбінаціями з ГХТ (рис. 1) показала, що рівень систолічного АТ знизився на 1-му місяці на 21%, на 2-му – на 28% і на 3-му – на 32% порівняно з вихідною величиною (p<0,05). У свою чергу рівень діастолічного АТ знижувався дещо меншою мірою: на 1-му місяці – на 18%, на 2-му – на 22% і на 3-му – на 24% відповідно (p<0,05). Крім того, динаміка систолічного АТ на 3-му місяці істотно перевищила таку на 1-му місяці лікування (p<0,05), що продемонструвало певну залежність антигіпертензивної ефективності валсартану від тривалості його застосування й було описано нами як феномен «потенціалії антигіпертензивного ефекту». Натомість саме цим фармакологічним феноменом можна пояснити відсутність «відходження від клінічного ефекту» на тлі тривалого прийому

Таблиця 2. Клінічна характеристика обстежених хворих	
Клінічна характеристика	Обстежені хворі (n=1441)
АГ I ступеня	379 (26,3%)
АГ II ступеня	926 (64,3%)
АГ III ступеня	136 (9,4%)
Основні фактори ризику (ESC, 2007)	
Вік (у чоловіків >55; у жінок >65 років)	538 (37,3%)
Пульсовий АТ >60 мм рт. ст.	687 (47,7%)
Куріння	619 (43,0%)
Дисліпідемія (ЗХС >4,5 ммоль/л або ХС ЛПНЩ >2,5 ммоль/л або ТГ >1,7 ммоль/л)	743 (51,6%)
Глюкоза натще 5,6-6,1 ммоль/л	114 (7,9%)
ЦД	223 (15,5%)
Окружність талії (у чоловіків >94 і у жінок >80 см)	648 (45,0%)
Обтяжена серцево-судинна спадковість	821 (57,0%)
Ризик серцево-судинних ускладнень (ESC, 2007)	
Середній ССР	358 (24,8%)
Високий ССР	765 (53,1%)
Дуже високий ССР	318 (22,1%)
Примітки (тут і в наступних таблицях): ХСН – хронічна серцева недостатність, ФК – функціональний клас; ССР – серцево-судинний ризик; ЗХС – загальний холестерин; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ТГ – тригліцериди, ЦД – цукровий діабет.	

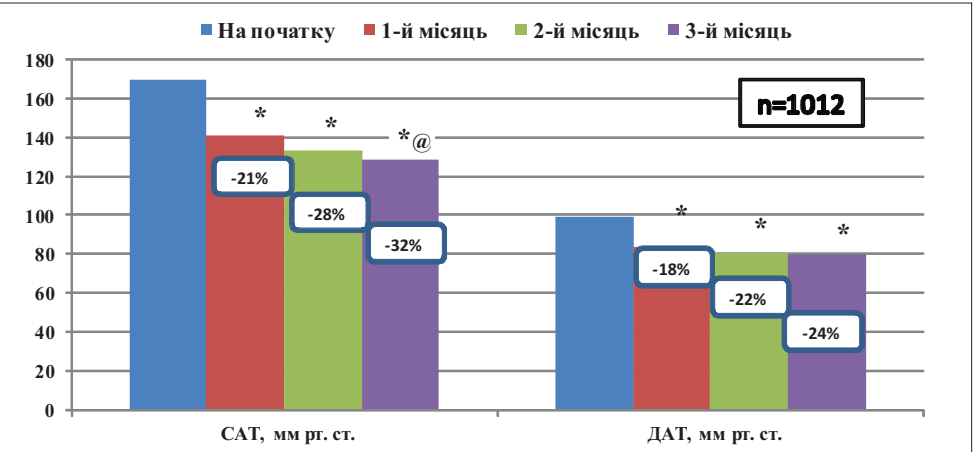


Рис. 1. Динаміка рівня офісного АТ на тлі лікування валсартаном та його фіксованими комбінаціями з ГХТ

* достовірність змін показників АТ порівняно з вихідною величиною;
@ достовірність змін показників АТ порівняно з показником за 1-й місяць за критерієм Вілкоксона (p<0,05).

БРА II, що принципово відрізняє ці препарати від інших класів АГП. Так, результати дослідження J. Vogel і співавт. (2003) за участю понад 140 тис. пацієнтів свідчать про значно більшу частку хворих, які продовжували антигіпертензивну терапію валсартаном упродовж одного року, порівняно з пацієнтами, які приймали лізиноприл і амлодіпін.

У ході проведеного дослідження побічні реакції на тлі застосування валсартану було зареєстровано у 3,2% (46 із 1441) випадків. Серед побічних ефектів валсартану в 11 (23,9%) хворих спостерігався ангіоневротичний набряк слизових оболонок носа й гортані (клінічно проявлявся відчуттям закладеності носа та гортані), у 9 (19,6%) – сухий кашель, в 11 (23,9%) – алергічні реакції (шкірний висип і свербіж) та у 15 (32,6%) – різні диспепсичні розлади (дискомфорт в епігастральній ділянці, печія, діарея). 71,7% (33 із 46) цих пацієнтів приймали валсартан у дозі 320 мг/добу і 28,3% (12 із 46) – 160 мг/добу. Зменшення дози препарату удвічі у 32,6% (15 із 46) хворих сприяло повному зникненню побічних реакцій. Водночас у 67,4% (31 із 46) пацієнтів зменшення дози не супроводжувалося усуненням побічних реакцій, що стало причиною відміни валсартану. Таким чином, результати проведеного дослідження свідчили, що розвиток побічних ефектів валсартану, які потребували відміни препарату, спостерігався лише у 2,2% (31 із 1441) випадків.

Досить принциповою і важливою у практичному аспекті є доведена більшістю клінічних досліджень метаболічна нейтральність валсартану, що характеризується насамперед відсутністю негативного

впливу на ліпідний, вуглеводний і пуриновий обміни при тривалому використанні, у тому числі у пацієнтів похилого та старечого віку. Безперечно, як позитивний ефект валсартану слід розглядати можливість покращувати статеву функцію і підвищувати якість життя чоловіків з АГ, тоді як частота сексуальних розладів, пов'язаних із застосуванням різних АГП, досягає 86%.

У свою чергу результати дослідження Val-Syst підтверджують факт суттєвого впливу валсартану на рівень систолічного АТ і демонструють високу клінічну ефективність препарату у хворих з ізольованою АГ. При цьому антигіпертензивна ефективність валсартану не поступалася такій амлодіпину при істотно меншій (в 1,5 раза) частоті побічних реакцій. Останній факт дає підстави розглядати валсартан як препарат вибору у пацієнтів похилого і старечого віку з ізольованою систолічною АГ.

Важливою особливістю антигіпертензивного ефекту валсартану є чітка дозозалежність, відсутність феномена «першої дози» і «відміни», збереження добового фізіологічного ритму АТ, що має принципове значення при лікуванні активних і працездатних пацієнтів.

Оцінка кардіопротекторної ефективності валсартану і його фіксованих комбінацій з ГХТ упродовж 3 і 6 міс лікування

До аналізу включено 148 пацієнтів з ГХ II стадії, які увійшли до вищенаведеного дослідження і у яких антигіпертензивний ефект був досягнутий на тлі застосування валсартану або його фіксованої комбінації з ГХТ. Серед них чоловіки становили 55,4% (n=82), жінки – 44,6% (n=66) відповідно. Вік обстежених хворих коливався від 34 до 78 років і в середньому становив 58,3±0,2 року (медіана віку – 58, інтерквартильний розмах – 50 і 67). Клінічну характеристику обстежених наведено в таблиці 3.

Кардіопротекторний ефект валсартану оцінювали за динамікою показників структурно-функціонального стану міокарда і характером регресу гіпертрофії ЛШ. Останній визначали за динамікою ІММЛШ у відсотках за формулою: динаміка

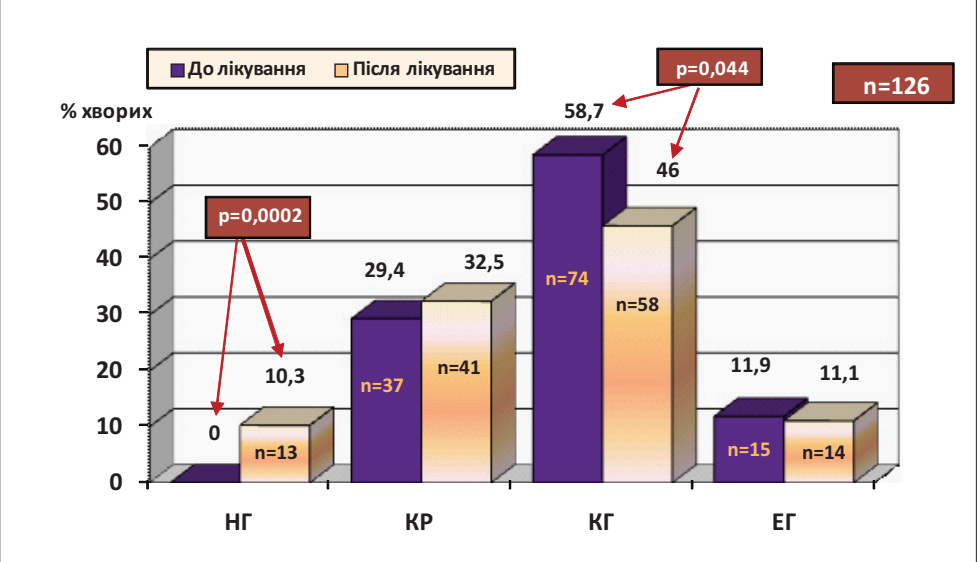


Рис. 3. Динаміка структурно-геометричного ремоделювання ЛШ упродовж 6-місячного лікування валсартаном та його комбінаціями з ГХТ

Примітка. Достовірність різниці відсотків до та після лікування при кожній структурно-геометричній моделі розраховано за критерієм χ^2 .

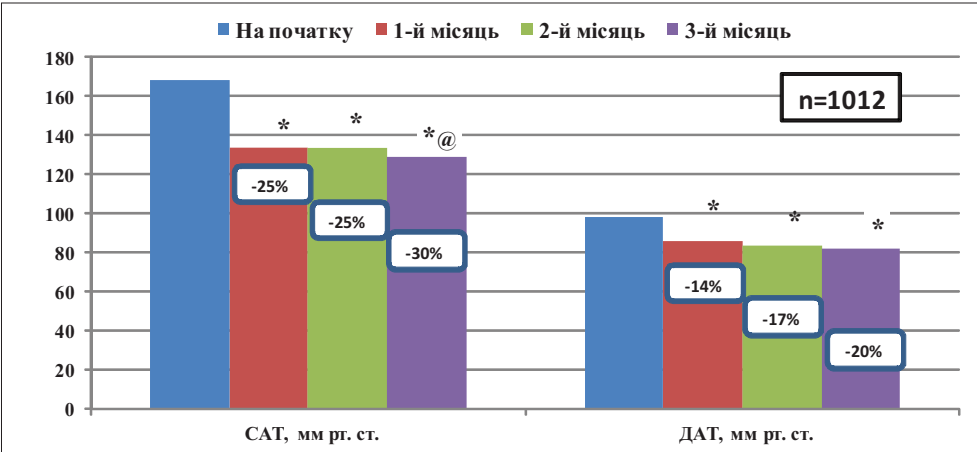


Рис. 2. Динаміка рівня амбулаторного АТ на тлі лікування валсартаном та його фіксованими комбінаціями з ГХТ

Примітка: показники домашнього АТ були представлені як медіани, розраховані за результатами чотирьох вимірювань (о 8, 12, 18 і 22 год) протягом 2 днів до запланованого візиту (при вихідному дослідженні визначення АТ проводили на безмедикаментозному фоні).

* достовірність змін показників АТ порівняно з вихідною величиною;
@ достовірність змін показників АТ порівняно з показником за 1-й місяць за критерієм Вілкоксона (p<0,05).

Таблиця 4. Динаміка структурно-функціонального стану ЛШ на тлі застосування валсартану та комбінацій валсартану з ГХТ упродовж 3 і 6 міс лікування (n=148)

ЕхоКГ-параметри	Вихідні дані	Через 3 міс	Через 6 міс	Рв-3	Рв-6	РЗ-6
КДР, мм	5,2 (4,8; 5,4)	5,1 (4,6; 5,2) (-1,9%)	5,1 (4,7; 5,3) (-1,9%)	0,14	0,15	-
КСР, мм	3,4 (2,9; 3,6)	3,3 (2,9; 3,5) (-2,9%)	3,2 (2,7; 3,4) (-5,9%)	0,10	0,019	0,09
ЛП, мм	4,1 (3,8; 4,3)	3,9 (3,7; 4,2) (-4,9%)	3,7 (3,5; 4,0) (-9,8%)	0,037	0,0008	0,040
ФВ, %	59 (55; 66)	60 (54; 67) (1,7%)	62 (57; 68) (5,1%)	0,23	0,013	0,08
ТЗСЛШд, мм	1,2 (1,0; 1,3)	1,2 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2) (-8,3%)	-	0,001	0,001
ТМШПд, мм	1,2 (1,2; 1,3)	1,2 (1,1; 1,3)	1,2 (1,0; 1,2)	-	-	-
ВТМ	0,46 (0,43; 0,53)	0,47 (0,43; 0,52) (2,2%)	0,44 (0,42; 0,49) (-4,3%)	0,16	0,019	0,009
ІММЛШ, г/м²	147 (139; 158)	138 (127; 144) (-6,1%)	132 (126; 143) (-10,2%)	0,011	0,0007	0,024
V _e /V _a	0,76 (0,56; 0,78)	0,83 (0,64; 0,84) (9,2%)	0,85 (0,67; 0,90) (11,8%)	0,002	0,0006	0,12
ДДЛШ, % хворих	132 (89,2%)	117 (79,1%) (-10,1%)	104 (70,3%) (-18,9%)	0,017	0,0001	0,08

Примітки
1. У дужках наведено медіану динаміки показників у %, де динаміка = (вихідна величина – величина за 3-й/6-й місяць) / величина за 3-й/6-й місяць × 100%.
2. Рв-3 – позначає достовірність різниці результатів за 3-й місяць лікування порівняно з вихідною величиною, Рв-6 – за 6-й місяць і РЗ-6 – за 3-й місяць порівняно з 6-м місяцем лікування.
3. Достовірність різниці показників розрахована за критерієм Вілкоксона і за критерієм χ^2 для зв'язаних вибірок.

ІММЛШ = [(ІММЛШ після лікування – ІММЛШ вихідна величина) / ІММЛШ вихідна величина] × 100% через 3 і 6 міс лікування. Крім того, з огляду на неоднозначність змін ІММЛШ на тлі лікування нами були виділено 4 градації динаміки ІММЛШ: перша – зменшення ІММЛШ >20% від вихідної величини (розглядали як переконливий антиремоделюючий ефект); друга – від 20 до 10% (помірний антиремоделюючий ефект); третя – <10% (слабкий антиремоделюючий ефект) і четверта – відсутність змін або збільшення ІММЛШ у динаміці (відсутність антиремоделюючого ефекту). Подібний принцип оцінки змін ІММЛШ на тлі антигіпертензивного лікування наведено й обґрунтовано нами в більш ранніх публікаціях.

Проведений аналіз ЕхоКГ-даних свідчив (табл. 4) про суттєве зменшення розміру лівого передсердя (ЛП) на 4,9% (p=0,037), ІММЛШ – на 6,1% (p=0,011), частоти випадків ДДЛШ – на 10,1% (p=0,017) та збільшення співвідношення V_e/V_a на 9,2% (p=0,002) порівняно з вихідною величиною упродовж 3 міс спостереження. На підставі отриманих даних можна було зробити висновки, що застосування валсартану та його

комбінацій з ГХТ уже на ранніх етапах лікування супроводжується позитивним гемодинамічним і антиремоделюючим ефектами. Останній реалізується насамперед за рахунок зменшення кінцево-діастолічного розміру ЛШ (на 1,9%, p=0,14) за відсутності будь-якої динаміки з боку товщини його стінок (ТЗСЛШд і ТМШПд).

З іншого боку, заслуговує на увагу той факт, що в якості ранніх гемодинамічних ефектів валсартану слід було розглядати покращення саме релаксаційної здатності міокарда. Останнє в 11,4% (15 із 132) випадків сприяло нормалізації порушеної діастолічної функції ЛШ. Відсутність суттєвої динаміки величини фракції викиду – ФВ (+1,7%, p=0,23) свідчила про відсутність позитивних змін з боку скоротливої функції ЛШ.

У свою чергу динаміка ЕхоКГ-показників упродовж 6 міс лікування демонструвала більш істотні зміни з боку структурно-функціонального стану ЛШ, що характеризувалося статистично значущим зменшенням кінцево-сistolічного розміру на 5,9% (p=0,019), розміру ЛП на 9,8% (p=0,0008), ТЗСЛШд на 5,1% (p=0,013), ВТМ на 4,3% (p=0,019), ІММЛШ на 10,2% (p=0,0007) та збільшенням співвідношення V_e/V_a на 11,8% (p=0,0006) і ФВ на 5,1% (p=0,013) порівняно з вихідною величиною. Отримані нами дані свідчать, що 6-місячна терапія валсартаном та його комбінаціями з ГХТ супроводжується більш потужним гемодинамічним ефектом, який реалізувався як за рахунок поліпшення релаксації, так і завдяки покращенню скоротливої здатності міокарда ЛШ.

Аналіз динаміки структурно-геометричного ремоделювання ЛШ демонструє, що 6-місячна терапія валсартаном та його комбінаціями з ГХТ (рис. 3) сприяло суттєвому зростанню частоти випадків з нормальною геометрією ЛШ (від 0 до 10,3%, p=0,0002). Останнє, безперечно, було зумовлено специфікою включених до цієї розробки пацієнтів. Варто зазначити, що групу хворих з «нормалізацією» геометрії ЛШ становили пацієнти, у яких на початку дослідження

Продовження на стор. 54.

В.П. Іванов, д.м.н., професор кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Можливості використання валсартану при артеріальній гіпертензії в амбулаторній практиці: реалії сьогодення в ракурсі українського популяційного дослідження 2010-2013 років

Продовження. Початок на стор. 52.

реєстрували концентричне ремоделювання (10 із 37 хворих) та ексцентричну гіпертрофію ЛШ (3 із 15 пацієнтів). Отже, отримані дані свідчили, що у 27% хворих із концентричним ремоделюванням і у 20% – з ексцентричною гіпертрофією ЛШ на тлі 6-місячної терапії валсартаном і його комбінаціями з ГХТ спостерігається зворотний регрес структурного ремоделювання ЛШ і «нормалізація» його геометрії.

Крім того, 6-місячна терапія валсартаном і його комбінаціями з ГХТ супроводжувалася суттєвим зменшенням частоти реєстрації випадків із найбільш проблемним варіантом ремоделювання – концентричною гіпертрофією ЛШ (з 58,7 до 46,0%, $p=0,044$). При цьому у всіх випадках (у 16 із 74 пацієнтів) реєстрували частковий регрес гіпертрофії з переходом її в концентричне ремоделювання ЛШ.

У свою чергу аналіз змін ІММЛШ протягом 3 і 6 міс лікування продемонстрував досить неоднозначну динаміку показника. Так, упродовж 3 міс лікування медіана динаміки ІММЛШ становила -6,0% при мінімальному значенні -29,3% і максимальному +16,2%. Натомість протягом 6-місячної терапії зміни ІММЛШ були більш суттєвими – медіана динаміки показника становила -10,0% при мінімальному значенні -39,3% і максимальному +19,4%. З огляду на ці дані ми вважали за доцільне здійснити аналіз динаміки ІММЛШ за різними градаціями.

3-місячна терапія валсартаном і його комбінаціями з ГХТ у 58,1% (86 із 148) хворих супроводжувалася зменшенням ІММЛШ. При цьому в 6 (4,1%) випадках зменшення ІММЛШ мало переконливий характер (зниження цього показника становило >20%), у 23 (15,6%) – помірний (від 20 до 10%) і у 57 (38,8%) було мінімальним і становило <10% від вихідної величини. Слід зазначити, що майже в половини (41,5%) обстежених на тлі позитивного антигіпертензивного ефекту валсартану і його комбінацій з ГХТ спостерігали відсутність змін або зростання ІММЛШ в динаміці.

Дещо по-іншому виглядала ситуація на 6-му місяці лікування. Так, аналіз результатів свідчив, що 6-місячна терапія валсартаном і його комбінаціями з ГХТ уже у 73,6% (109 із 148) випадків супроводжувалася зменшенням ІММЛШ. При цьому у 27 (18,2%) хворих визначали зменшення ІММЛШ >20%, у 46 (24,3%) ці зміни коливалися в межах від 20 до 10% і у 36 (24,3%) були мінімальними і становили <10% від вихідної величини. Безперечний інтерес викликав той факт, що у 39 (26,4%) хворих на 6-му місяці лікування за наявності позитивного антигіпертензивного ефекту і при досягненні цільового рівня АТ спостерігали відсутність змін або зростання величини ІММЛШ в динаміці.

Порівняння результатів за 3-й і 6-й місяці лікування демонструвало, що більш тривала терапія валсартаном і його комбінаціями супроводжувалася суттєвим збільшенням частоти випадків з переконливим (18,2 проти 4,1%, $p=0,0001$) і помірним (31,1 проти 15,6%, $p=0,002$) та зменшенням – з мінімальним (24,3 проти 38,8%, $p=0,009$) і відсутнім антиремоделюючим ефектом (26,4 проти 41,5%, $p=0,007$).

Таким чином, отримані нами дані свідчили, що антиремоделюючий ефект сартанів не пов'язаний лише з антигіпертензивним потенціалом препаратів і їх впливом на рівень АТ.

Відсутність реверсії гіпертрофії ЛШ упродовж 6 міс лікування, на наш погляд, пов'язана з певними морфоструктурними особливостями формування гіпертрофії і різним співвідношенням міокардіального та інтерстиціального компонентів у її структурі.

Слід зауважити, що результати деяких метааналізів надають підстави розглядати БРА II як клас АГП з найбільш переконливим антиремоделюючим ефектом. Високу антиремоделюючу ефективність валсартану доведено низкою досліджень. Крім того, результати досліджень VALIANT і ValHeFT демонструють високу клінічну ефективність використання препарату в лікуванні хворих з дисфункцією ЛШ і ХСН II-IV ФК.

Наявність у валсартану кардіопротекторних властивостей підтверджується також здатністю препарату зменшувати ризик розвитку нових випадків фібриляції передсердь у хворих з АГ і ХСН (дослідження VALUE і Val-HeFT). Антиаритмічну ефективність валсартану пов'язують насамперед з його антиремоделюючою, гемодинамічною і нейрогуморальною дією.

З огляду на відсутність у третини пацієнтів зменшення ІММЛШ упродовж 6 міс лікування було проведено багатофакторний аналіз, спрямований на виявлення предикторів антиремоделюючого ефекту валсартану. Результати аналізу (табл. 5) демонстрували, що в якості незалежних предикторів антиремоделюючого ефекту валсартану слід було розглядати:

- вихідний ІММЛШ ($BETA=0,767$; $p=0,00000$);
- величину окружності талії пацієнта у см ($BETA=0,259$; $p=0,002$);
- варіабельність діастолічного АТ протягом доби (ВДАТ) у мм рт. ст., яка визначалася при амбулаторному контролі АТ ($BETA=0,162$; $p=0,011$);
- ФК ХСН за NYHA в балах ($BETA=0,129$; $p=0,023$), де 1 бал – I ФК, 2 бали – II ФК і 3 бали – III ФК ХСН за NYHA;
- добову дозу валсартану (ДВ) у мг ($BETA=0,584$; $p=0,0001$).

Отримані дані підтверджують, що суттєвої реверсії гіпертрофії ЛШ (переконливий антиремоделюючий ефект) на тлі застосування валсартану слід було очікувати у разі значного збільшення вихідного ІММЛШ

і наявності абдомінального ожиріння, значної варіабельності діастолічного АТ, наявності високого ФК ХСН та використання високих добових доз валсартану. При цьому максимальний вплив на регрес гіпертрофії ЛШ мали 2 предиктори: вихідний ІММЛШ ≥ 132 г/м² (сила впливу 40,3%) і величина добової дози валсартану ≥ 160 мг/добу (30,7%). Дещо менший вплив на регрес гіпертрофії ЛШ мала величина окружності талії ≥ 102 см для чоловіків і ≥ 94 см для жінок (13,6%), яка визначала наявність у хворого абдомінального ожиріння.

Оцінка вазопротекторної ефективності валсартану і його фіксованих комбінацій з ГХТ упродовж 6 міс лікування

До наведеного фрагмента включено 126 пацієнтів з GX II стадії, які увійшли до вищенаведеного дослідження і у яких антигіпертензивний ефект був досягнутий на тлі застосування валсартану або його фіксованої комбінації з ГХТ. Серед них чоловіки становили 54,8% ($n=69$), жінки – 45,2% ($n=57$) відповідно. Вік обстежених хворих коливався від 34 до 78 років і в середньому становив $58,5 \pm 0,3$ року (медіана віку – 58, інтерквартильний розмах – 50 і 67). Клінічну

характеристику обстежених наведено в таблиці 6.

Вазопротекторну ефективність валсартану та його фіксованих комбінацій з ГХТ оцінювали за динамікою показників структурно-функціонального стану сонних артерій і характером змін величини ТІМ упродовж 6 міс лікування. За змінними останньої було виділено 4 градації: перша – зменшення ТІМ >10% від початкової величини (переконливий регрес структурного ремоделювання сонних артерій); друга – <10% (помірний регрес); третя – відсутність змін або збільшення ТІМ до 10% і четверта – збільшення ТІМ >10% від початкової величини.

Результати аналізу динаміки показників структурно-функціонального стану сонних артерій (табл. 7) свідчили, що протягом 6 міс лікування спостерігалось суттєве ($p<0,05$) зменшення RI на 2,1%, PI на 5,0%, V на 11,0% і BTCA на 3,2% та збільшення D на 4,1%. Ці зміни супроводжувалися тенденцією до зменшення ($p>0,05$) ТІМ сонних артерій на 0,7%. Отримані нами дані підтверджують, що на тлі 6-місячної терапії валсартаном і його комбінаціями з ГХТ спостерігаються інструментальні ознаки зменшення судинного опору та жорсткості сонних артерій. При цьому зменшення величини відносної товщини сонних артерій (BTCA), яка розраховувалася як $BTCA = 2 \times TИМ / D$, демонструвало, що використання валсартану і його комбінацій супроводжується тенденцією до зменшення ТІМ щодо діаметра сонних артерій (D).

Таблиця 6. Клінічна характеристика обстежених хворих	
Клінічна характеристика	Обстежені хворі (n=126)
АГ I ступеня	27 (21,4%)
АГ II ступеня	91 (72,2%)
АГ III ступеня	8 (6,3%)
Основні фактори ризику (ESC, 2007)	
Вік (у чоловіків >55; у жінок >65 років)	53 (42,1%)
Пульсовий АТ >60 мм рт. ст.	59 (46,8%)
Куріння	49 (38,9%)
Дисліпідемія (ЗХС >4,5 ммоль/л або ХС ЛПНЩ >2,5 ммоль/л або ТГ >1,7 ммоль/л)	71 (56,3%)
Глюкоза натще 5,6-6,1 ммоль/л	10 (7,9%)
ЦД	20 (15,9%)
Окружність талії (у чоловіків >94 і у жінок >80 см)	69 (54,8%)
Обтяжена серцево-судинна спадковість	78 (61,8%)
Ризик серцево-судинних ускладнень (ESC, 2007)	
Середній ССР	19 (15,1%)
Високий ССР	73 (57,9%)
Дуже високий ССР	34 (27,0%)

Таблиця 8. Клінічна характеристика обстежених хворих	
Клінічна характеристика	Обстежені хворі (n=39)
АГ I ступеня	9 (23,1%)
АГ II ступеня	28 (71,8%)
АГ III ступеня	2 (5,1%)
Основні фактори ризику (ESC, 2007)	
Вік (у чоловіків >55; у жінок >65 років)	19 (48,7%)
Пульсовий АТ >60 мм рт. ст.	19 (48,7%)
Куріння	14 (35,9%)
Дисліпідемія (ЗХС >4,5 ммоль/л або ХС ЛПНЩ >2,5 ммоль/л або ТГ >1,7 ммоль/л)	20 (51,3%)
Глюкоза натще 5,6-6,1 ммоль/л	3 (7,7%)
ЦД	5 (12,8%)
Окружність талії (у чоловіків >94 і у жінок >80 см)	17 (43,6%)
Обтяжена серцево-судинна спадковість	21 (53,8%)
Ризик серцево-судинних ускладнень (ESC, 2007)	
Середній ССР	6 (15,4%)
Високий ССР	23 (59,0%)
Дуже високий ССР	10 (25,6%)

Таблиця 5. Характеристика незалежних предикторів антиремоделюючого ефекту валсартану (результати множинної покрокової лінійної регресії)				
Незалежні предиктори	BETA	p-level	Сила впливу, %	«Критичні» величини
ІММЛШ у г/м ²	0,767	0,00000	40,3	132 г/м ²
Окружність талії в см	0,259	0,002	13,6	94 см для жінок 102 см для чоловіків
ВДАТ у мм рт. ст.	0,162	0,011	8,5	6 мм рт. ст.
ФК у балах	0,129	0,023	6,8	2 бали
ДВ у мг	0,584	0,0001	30,7	160 мг/добу
Примітки 1. (тут і в наступних таблицях): ефективність проведеного аналізу – коефіцієнт множинної регресії (RI) = 0,71; фактичний критерій Фішера (F) = 38,61 при належному рівні (df) 5,92, $p<0,0000$; std. error of estimate = 0,537. 2. У якості вихідного параметра аналізу було взято характер динаміки ІММЛШ упродовж 6 міс у балах, де 0 балів – відсутність змін або збільшення ІММЛШ у динаміці, 1 – зменшення ІММЛШ <10%, 2 – від 20 до 10% і 3 бали – >20% від вихідної величини. 3. (тут і в наступних таблицях): «критичні» величини для окремих незалежних предикторів розраховували за допомогою рівнянь простої регресії: $BP = A + k \cdot NP$, де BP – вихідний параметр, A – вільний коефіцієнт регресійного рівняння, k – коефіцієнт і NP – незалежний предиктор. При цьому NP розраховано для BP 2 бали.				

Таблиця 7. Динаміка показників структурно-функціонального стану сонних артерій упродовж 6 міс лікування валсартаном і комбінаціями валсартану з ГХТ			
Показники	Вихідна величина	Через 6 міс	Динаміка, %
ТІМ, мм	0,94 (0,70; 1,10)	0,92 (0,80; 1,10)	-0,7
D, мм	6,1 (5,6; 7,2)	6,4 (6,0; 7,2)	+4,1*
BTCA	0,28 (0,25; 0,36)	0,27 (0,25; 0,33)	-3,2*
V, м/с	0,84 (0,74; 0,91)	0,78 (0,66; 0,88)	-11,0*
RI	0,74 (0,73; 0,76)	0,72 (0,72; 0,74)	-2,1*
PI	1,90 (1,80; 2,00)	1,82 (1,68; 1,98)	-5,0*
Примітки 1. ТІМ – товщина інтима-медіа; D – діаметр сонної артерії; BTCA – відносна товщина сонної артерії, де $BTCA = 2 \cdot TИМ / D$; V – швидкість кровотоку в сонній артерії; RI – індекс резистентності; PI – пульсовий індекс. 2. Динаміку показників розраховано за формулою, де динаміка показника = [(вихідне значення – значення після лікування) / значення після лікування] $\times 100\%$. *достовірність ($p<0,05$) різниці показників до та після лікування, розрахована за критерієм Вілкоксона.			

Аналіз змін ТІМ сонних артерій упродовж 6-місячного курсу лікування свідчив, що медіана динаміки ТІМ становила загалом -0,7% при мінімальному значенні показника -25,8% і максимальному +23,0%. Натомість згідно з результатами аналізу динаміки ТІМ за виділеними градаціями у 36 (28,6%) хворих протягом 6 міс лікування спостерігали виражений (зменшення ТІМ >10% від вихідної величини) і у 36 (36,5%) – помірний (зменшення ТІМ до 10% від вихідної величини) регрес структурного ремоделювання судин.

З іншого боку, у 26 (20,6%) хворих через 6 міс лікування визначали відсутність змін або помірне збільшення (до 10% від вихідної величини) і у 18 (14,3%) – суттєве (>10% від вихідної величини) збільшення ТІМ сонних артерій. Отримані нами дані свідчать, що у 65,1% пацієнтів із ГХ ІІ стадії застосування валсартану і його комбінацій з ГХТ упродовж 6 міс сприяє регресу структурного ремоделювання сонних артерій, тоді як у понад третини (34,9%) цих хворих, незважаючи на позитивний антигіпертензивний ефект, реєструють прогресування структурного ремоделювання сонних артерій і збільшення ТІМ.

З метою оцінки впливу різних клініко-інструментальних чинників на характер регресу структурного ремоделювання сонних артерій та виділення незалежних предикторів проведено лінійний покроковий регресійний аналіз. Результати аналізу свідчили, що в якості незалежних предикторів вазопротекторного ефекту валсартану слід було розглядати три основні чинники:

- 1) величину вихідної ТІМ у мм (BETA=0,642; p<0,0001);
- 2) швидкість кровообігу в сонній артерії (V_{ca}) у м/с (BETA=0,312; p=0,004);
- 3) добову дозу валсартану (ДВ) у мг (BETA=0,216; p=0,012).

Останнє демонструвало, що суттєвого вазопротекторного ефекту валсартану варто було очікувати насамперед у пацієнтів із тяжким структурним ремоделюванням судин і ТІМ >1,1 мм (сила впливу чинника – 38,2%), високою жорсткістю судин і V_{ca} >0,87 м/с (21,6%) та у разі застосування препарату в дозах >160 мг/добу (18,4%). Отримані дані певним чином підтверджують думку про те, що органопротекторні і прогностомодифікуючі ефекти блокаторів РААС більшою мірою проявляються саме у пацієнтів із більш тяжкими структурними змінами в органах-мішенях.

Оцінка ренопротекторної ефективності валсартану і його фіксованих комбінацій з ГХТ упродовж 6 міс лікування

До наведеного фрагмента включено 39 пацієнтів з ГХ ІІ стадії, які увійшли до вищенаведеного дослідження і у яких

антигіпертензивний ефект був досягнутий на тлі застосування валсартану або його фіксованої комбінації з ГХТ. Серед них чоловіки становили 41,0% (n=16), жінки – 59,0% (n=23) відповідно (p=0,11). Вік обстежених хворих коливався від 37 до 76 років і в середньому становив 56,1±0,8 року (медіана віку – 56, інтерквартильний розмах – 49 і 65). Клінічну характеристику пацієнтів наведено в таблиці 8.

Характер ренопротекторного ефекту валсартану та його фіксованих комбінацій з ГХТ оцінювали за впливом препаратів на низку показників, які характеризують функціональний стан нирок.

1. Рівень протеїнурії. Слід зауважити, що при вихідному дослідженні персистуючу протеїнурію (рівень білка в добовій сечі ≥300 мг) спостерігали у 7 (17,9%) хворих.

2. Рівень мікроальбумінурії. При вихідному дослідженні мікроальбумінурію (рівень альбуміну сечі від 30 до 299 мг/добу) визначали у 16 (41,0%) обстежених пацієнтів.

3. ШКФ.

Динаміку показників упродовж 6 міс лікування оцінювали в балах за методикою, наведеною в таблиці 9, що надавало можливість розраховувати сумарний ренопротекторний бал і визначати силу ренопротекторного ефекту валсартану. Межі динаміки рівня мікроальбумінурії і величини ШКФ, які взяті для розрахунку балів, розраховані як медіана динаміки показника загалом по групі (n=39) протягом 6 міс лікування.

Результати проведеного аналізу свідчать, що негативну динаміку протеїнурії (відображено як -2 бали) упродовж 6 міс лікування зареєстровано лише у 2 (5,1%) випадках. Це в одного із двох хворих характеризувалося появою персистуючої протеїнурії (виявлена вперше) і ще в одному випадку – збільшенням рівня протеїнурії протягом 6 міс спостереження (з 380 до 562 мг/добу). В інших 6 (15,4%) пацієнтів на тлі лікування спостерігали позитивну динаміку показника (відображено як 2 бали), яка характеризувалася зменшенням рівня протеїнурії, а у 3 із 6 (50,0%) хворих – переходом протеїнурії в мікроальбумінурію. Загалом по групі реєстрували суттєве зниження рівня протеїнурії на 46,5% (486 проти 712 мг/добу, p=0,047). При цьому середній бал, який характеризував динаміку показника, становив 1,00±0,23, що підтверджувало факт позитивного антипротеїнемічного ефекту проведеного лікування.

Аналіз динаміки мікроальбумінурії продемонстрував, що негативну динаміку показника (відображено як -2 бали) спостерігали лише в 1 (2,6%) пацієнта, що характеризувалося збільшенням рівня мікроальбумінурії упродовж 6 міс лікування (78 проти 52 мг/добу).

У свою чергу у 25 (64,1%) хворих реєстрували помірне зменшення рівня мікроальбумінурії (<30% від вихідної величини) та збереження рівня нормоальбумінурії протягом 6 міс (1 бал). У 5 (12,8%) пацієнтів спостерігали значне зниження рівня мікроальбумінурії (≥30% від вихідної величини) (відображено як 2 бали) і у 8 (20,5%) – перехід мікро- в нормоальбумінурію (відображено як 3 бали). Загалом по групі реєстрували суттєве зменшення рівня мікроальбумінурії (85 проти 137 мг/добу, p=0,023). При цьому величина бала, який характеризував динаміку мікроальбумінурії, становила в середньому 1,45±0,12.

Аналіз розподілу балів, які характеризували динаміку ШКФ упродовж 6 міс лікування, свідчив, що розрахований бал коливався в межах від -3 до 3 і в середньому становив 1,90±0,10, при достовірному збільшенні величини ШКФ на 25,0% (90 проти 72 мл/хв/1,73 м², p<0,0001).

У 35 (89,7%) обстежених на тлі лікування визначали збільшення величини ШКФ (відображено як 2 при збільшенні величини ШКФ <10% і як 3 бали при збільшенні величини ШКФ ≥10% від вихідної величини). Натомість у 4 (10,3%) хворих, незважаючи на проведене лікування, реєстрували погіршення функціонального стану нирок і зменшення ШКФ порівняно з вихідною величиною. Отримані дані підтверджують, що навіть адекватна антигіпертензивна терапія і досягнення цільового рівня АТ не гарантують позитивного впливу на функціональний стан нирок.

Безперечно, найбільший інтерес викликав аналіз розподілу сумарного ренопротекторного бала, який розраховували при сумачі балів оцінки трьох вищенаведених показників (табл. 9). Проведений аналіз продемонстрував, що величина розрахованого сумарного бала коливалася в межах від -5 до 8. Останнє давало підстави для виділення трьох градацій характеру ренопротекторного ефекту: перша – величина сумарного бала від -5 до 0, відсутність позитивного ренопротекторного ефекту; друга – від 1 до 4 балів, помірний ренопротекторний ефект і третя – від 5 до 8 балів, переконливий (потужний) ренопротекторний ефект. Наведені дані свідчать, що позитивний ренопротекторний ефект у ході лікування було визначено у 31 (79,5%) хворого. Із них у 19 (48,7%) пацієнтів він мав переконливий і у 12 (30,8%) – помірний характер. Натомість у 6 (15,4%) хворих не спостерігали позитивної ренопротекції, незважаючи на досягнення цільового рівня АТ. У середньому сумарний бал ренопротекторного ефекту становив 4,43±0,32.

Для оцінки ефективності різних клініко-інструментальних показників у прогностуванні характеру ренопротекторного ефекту валсартану було використано множинну лінійну покрокову регресію. У ході аналізу було виявлено (табл. 10), що в якості незалежних предикторів ренопротекторного ефекту валсартану слід було розглядати:

- ступінь АГ, яка визначалася на момент включення хворих у дослідження (BETA=0,51; p=0,0007);
- величину індексу маси тіла (ІМТ) у кг/м² (BETA=-0,38; p=0,004);
- характер динаміки розміру ЛП упродовж 6 міс лікування у % (BETA=0,23; p=0,012);
- наявність персистуючої протеїнурії при вихідному дослідженні (BETA=-0,15; p=0,045);
- наявність супутнього ЦД (BETA=-0,20; p=0,021).

Згідно з отриманими даними два чинники мали зворотний зв'язок з величиною сумарного ренопротекторного бала – наявність вихідної протеїнурії і супутнього ЦД, тоді як інші – прямий. З огляду на це слід було вважати, що високий ступінь АГ (>1), яка визначалася при включенні хворих у дослідження, збільшення ІМТ (>30 кг/м²) і позитивна динаміка з боку ЛП на тлі лікування (зменшення >6% від вихідної величини) сприяють реалізації ренопротекторного ефекту валсартану. Привертає увагу той

факт, що нефропротекторна ефективність валсартану значно зростає у пацієнтів із супутнім ожирінням (ІМТ >30 кг/м²), що дає підстави розглядати валсартан у якості препарату вибору у цієї категорії хворих.

Результати проведеного аналізу свідчать, що максимальний вплив на величину сумарного ренопротекторного ефекту мали ступінь АГ (вплив показника на вихідний параметр – 35%) і ІМТ (26%). Отже, отримані дані підтверджують, що ефективну нефропротекцію валсартану слід очікувати насамперед за наявності надмірної ваги або ожиріння та вихідного високого рівня АТ і неконтрольованого перебігу АГ.

Так, у дослідженнях MARVAL, SMART продемонстровано переваги валсартану над амлодипіном у зниженні рівня мікроальбумінурії у пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу упродовж 6 міс лікування за співставної антигіпертензивної ефективності препаратів. При цьому дослідники переконують, що зниження рівня мікроальбумінурії реєструють на тлі прийому низьких доз валсартану (80 мг/добу) і з перших тижнів лікування, що може свідчити про наявність прямого ренопротекторного ефекту препарату. Останній факт підтверджується також позитивним впливом валсартану на функціональний стан нирок у пацієнтів із нормальним рівнем АТ.

Висновки

1. Застосування валсартану (Вазар, Actavis) у дозі 80-320 мг або його фіксованих комбінацій з ГХТ (Вазар Н, Actavis) у дозі 80/12,5-320/25 мг/добу ефективне у 70,2% амбулаторних пацієнтів із ГХ ІІ стадії, які до цього не отримували антигіпертензивного лікування. Термін досягнення цільового рівня АТ в середньому становить 14,8 дня. Стійкі побічні реакції, які потребують відміни валсартану, реєструють у 2,2% випадків.

2. У якості ранніх гемодинамічних ефектів валсартану слід розглядати насамперед позитивний вплив препарату на релаксацію міокарда, а в якості більш пізніх – позитивний вплив як на релаксацію, так і на скоротливу функцію ЛПШ. У 75,4% хворих 6-місячна терапія валсартаном і комбінаціями валсартану з ГХТ супроводжується зменшенням ІММЛПШ: у 19,0% пацієнтів – >20%, у 32,5% – від 20 до 10% і у 23,8% – <10% від вихідної величини, тоді як у 24,6% хворих спостерігається відсутність змін або зростання ІММЛПШ. У якості незалежних предикторів антиремоделюючого ефекту валсартану насамперед слід розглядати: вихідний ІММЛПШ ≥132 г/м² (сила впливу -40,3%), добову дозу валсартану ≥160 мг (30,7%) і окружність талії ≥102 см для чоловіків і ≥94 см для жінок (13,6%).

3. У 65,1% хворих 6-місячна терапія валсартаном і його комбінаціями з ГХТ сприяє регресу структурного ремоделювання сонних артерій і зменшенню ТІМ: у 28,6% хворих – >10% і у 36,5% – <10% від вихідної величини. У 34,9% пацієнтів упродовж 6 міс лікування спостерігається відсутність змін або прогресування структурного ремоделювання сонних артерій. У якості незалежних предикторів вазопротекторного ефекту валсартану насамперед слід розглядати: ТІМ >1,1 мм (сила впливу чинника – 38,2%), V_{ca} >0,87 м/с (21,6%) і дозу валсартану >160 мг/добу (18,4%).

4. Застосування валсартану і його комбінацій з ГХТ протягом 6 міс у 79,5% хворих супроводжується позитивним ренопротекторним ефектом, який у 48,7% випадків має переконливий і у 30,8% – помірний характер. У 15,4% пацієнтів упродовж 6 міс лікування не спостерігається ознак позитивної ренопротекції, незважаючи на досягнення цільового рівня АТ. У якості незалежних предикторів ренопротекторного ефекту валсартану насамперед слід розглядати ступінь АГ >1, яка визначалася при включенні хворих у дослідження (35%), ІМТ >30 кг/м² (26%) і зменшення розміру ЛПШ >6% від вихідної величини на тлі лікування (16%).

Список літератури знаходиться в редакції.



Е.О. Крахмалова, д.м.н., ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Кардиобезопасность лекарственных препаратов, применяемых для лечения хронического обструктивного заболевания легких

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире этим заболеванием страдают 210 млн человек, несмотря на то что повсеместно имеет место гиподиагностика данного серьезнейшего недуга. Перспективы, касающиеся заболеваемости ХОЗЛ, также не радужны. Так, в Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОЗЛ (GOLD) – основном документе международного медицинского сообщества, в котором рассматриваются известные в настоящее время аспекты данной патологии, отмечено, что ХОЗЛ – единственная из лидирующих причин смерти, распространенность которой увеличивается, а также подчеркивается, что по количеству смертей она с 6-го места в 1990 г. займет 3-е место к 2020 г.

Сердечно-сосудистая патология является основной патологией, сопутствующей ХОЗЛ. Главной причиной такого патологического альянса можно считать прежде всего то, что ХОЗЛ диагностируют у пациентов старше 40 лет, как правило, к этому возрасту увеличивается риск наличия сопутствующей кардиоваскулярной патологии. Предполагается, что ассоциация этих заболеваний связана с общими факторами риска (курением, низким уровнем социально-экономического положения), а также сходными патогенетическими механизмами, например, системным воспалением.

Основными патогенетическими звеньями, способствующими прогрессированию сердечных заболеваний при ХОЗЛ, являются: хроническое воспаление и оксидативный стресс, повреждение сосудистой стенки и эндотелиальная дисфункция, активация факторов коагуляции и цитокиновая агрессия, нарушение тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, реологии крови и микроциркуляции.

Взаимоотягивающее влияние составляющих данного альянса обусловлено их общей хронобиологией. Так, известно, что большинство кардиоваскулярных катастроф (инфарктов миокарда, внезапных смертей, ишемических инсультов и пр.) возникают в период с 3 до 6 ч утра. В это же время происходит и нарастание бронхиальной обструкции у больного ХОЗЛ. Вот почему обладателю такого неблагоприятного «болезненного альянса» намного труднее справиться с недугом.

Учитывая высокую частоту встречаемости коморбидной патологии – ХОЗЛ и кардиоваскулярных заболеваний, при выборе тактики лечения ХОЗЛ следует в обязательном порядке ориентироваться на аспекты кардиобезопасности назначаемых лекарственных средств.

В настоящее время основными фармакологическими препаратами для терапии ХОЗЛ являются бронхолитики и ингаляционные кортикостероиды.

Бронхолитики занимают одно из центральных мест в фармакотерапии ХОЗЛ. Новые лекарственные средства, предложенные в последние годы, – это препараты с бронхолитическим (β_2 -агонисты длительного действия, тиотропия бромид) и противовоспалительным (селективные ингибиторы фосфодиэстеразы) эффектами.

Примерно у 40% больных ХОЗЛ применение бронхолитиков позволяет уменьшить выраженность одышки и других симптомов заболевания, а также увеличить толерантность к физической нагрузке. Однако лечение бронхолитиками носит симптоматический характер (уровень доказательств А), поскольку не предотвращает прогрессирования заболевания и не влияет на прогноз (уровень доказательств В).

Согласно рекомендациям GOLD, бронхолитики используют для терапии

пациентов с ХОЗЛ любой степени тяжести: при легком течении назначают бронхолитики короткого действия по потребности; при умеренном и тяжелом – рекомендуют постоянный прием длительно действующих бронхолитиков (одного или нескольких; в комбинации с ингаляционными кортикостероидами).

GOLD рекомендует 3 класса доступных бронхолитиков для лечения ХОЗЛ: агонисты β_2 -адренорецепторов, антихолинэргетики и метилксантин (теофиллин). Из них потенциально проаритмогенными являются теофиллины, β_2 -агонисты короткого действия (БАКД) и β_2 -агонисты длительного действия (БАДД). Сравнивая данные группы препаратов, у пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы следует отдавать предпочтение ингаляционным β_2 -агонистам и антихолинэргетикам. Оральные теофиллины имеют узкое терапевтическое окно и характеризуются токсичностью и частыми побочными эффектами за счет блокады α_1 -аденозиновых рецепторов, расположенных в миокарде, что приводит к повышению частоты сердечных сокращений (ЧСС), активации латентных возбудимых клеток в миокарде желудочков, снижению толерантности кардиомиоцитов к гипоксии. Препараты данной группы имеют узкое терапевтическое окно (10–15 мг/л), ввиду чего их нельзя использовать без постоянного мониторинга. Возникновение аритмий находится в прямой зависимости от концентрации теофиллина в сыворотке крови. Токсический эффект препарата усиливает табакокурение, прием макролидов, антигистаминных средств. Угрожающие жизни сердечные аритмии были зафиксированы даже на фоне терапевтической концентрации теофиллина (G. Bittar et al., 1991). Достаточно небезопасными с точки зрения возникновения жизнеугрожающих аритмий являются внутривенные инфузии теофиллина пациентам в стадии обострения ХОЗЛ.

Особую роль в терапии ХОЗЛ играют БАКД и БАДД, поскольку именно эти препараты являются базовыми для терапии всех стадий заболевания. БАКД имеют относительно быстрое начало и короткую продолжительность эффекта (4–6 ч), используются в основном в начальной стадии заболевания для облегчения симптомов бронхообструкции.

Гораздо более эффективно систематическое использование БАДД, регулярный прием которых значительно улучшает состояние здоровья и качество жизни пациентов, уменьшает количество обострений заболевания и госпитализаций. Несмотря на то что β_2 -агонисты являются высокоселективными препаратами и их активность в основном связана со стимуляцией β_2 -рецепторов бронхов, превышение дозы может вызывать отрицательные реакции со стороны других органов и систем. Поскольку β_2 -рецепторы можно обнаружить в различных тканях (например, в левом желудочке, правом предсердии,

где они составляют 26% всех рецепторов), их повышенная стимуляция может вызывать тахикардию, ишемию миокарда и даже нарушение ритма, вплоть до трепетания предсердий. Стимуляция β_2 -рецепторов в сосудах также вызывает тахикардию в ответ на снижение диастолического давления. Метаболические изменения, возникающие на фоне длительного использования БАДД, прежде всего гипокалиемия, могут приводить к увеличению интервала QT, что, в свою очередь, predisposes к развитию нарушений сердечного ритма.

В нашей стране широко используются БАДД формотерол и салмеретол, которые не только характеризуются значительной продолжительностью действия, но и высокоселективны в отношении β_2 -адренорецепторов. Формотерол, в частности, применяется в терапии ХОЗЛ начиная со II стадии заболевания. Препарат обеспечивает длительную бронходилатацию, сочетая быстрое облегчение дыхания и продолжительный контроль бронхиальной проходимости как при обратимой, так и частично обратимой обструкции.

Проведенное проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, целью которого являлось изучение кардиобезопасности формотерола у пациентов с ХОЗЛ по сравнению с таковой плацебо, показало хороший профиль безопасности приема препарата в виде сухого порошка для ингаляции в дозе 12 мг 2 раза в день. Кроме того, в редких случаях отмечено прекращение терапии формотеролом по причине нежелательных явлений или низкой эффективности. Немаловажным аспектом является также повышение приверженности лечению.

С недавнего времени в Украине появилась возможность использовать препарат индакатерол – бронхолитик с уникальными свойствами: быстрым началом действия, мощной бронходилатацией и ультрадлительным эффектом. Основной особенностью этого лекарственного средства является его крайне высокое сродство с липидными рафтами мембраны клетки. Задерживаясь в них, индакатерол способен действовать 24 ч, поэтому его следует принимать 1 раз в сутки. Препарат обеспечивает стойкое улучшение функции легких (статистически значимое повышение ОФВ₁ и емкости вдоха) на протяжении 24 ч. С учетом многочисленных преимуществ индакатерола как лекарственного средства для терапии ХОЗЛ большое внимание уделялось изучению его влияния на кардиоваскулярную систему. В частности, было проведено исследование с целью оценки влияния индакатерола на интервал QT у здоровых добровольцев. Оно представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо- и положительно-контролируемое (открытый прием моксифлоксацина) исследование с привлечением более 400 лиц. Исследуемая популяция состояла из



Е.О. Крахмалова

некурящих мужчин и женщин в возрасте 18–55 лет, с индексом массы тела в пределах 18,5–32,0 кг/м² и весом ≥ 50 кг при скрининге. В начале периода рандомизации подходящие субъекты были рандомизированы в одну из пяти групп лечения в соотношении 4:4:2:4:1 индакатерол 150 и 300 мкг (терапевтические дозы), индакатерол 600 мкг (сверхтерапевтическая доза), плацебо и плацебо/моксифлоксацин. Моксифлоксацин – антимикробный препарат фторхинолонового ряда – использовали в качестве положительного калибратора для определения чувствительности анализа в данном исследовании. Доза 400 мг представляет суточную терапевтическую дозу моксифлоксацина, при однократном приеме которой отмечается удлинение интервала QT относительно плацебо >5 мс у здоровых добровольцев. Первичной конечной точкой было изменение QTcF (корригированного интервала QT по формуле Фредерика) от исходного уровня на 14-й день (QT интервала с поправкой на частоту пульса, используя формулу Фредерика).

Результаты этого исследования, осуществленного с привлечением более 400 здоровых участников, показали, что индакатерол в дозе до 600 мкг 1 раз в день (в 2–4-разовой терапевтической дозе) не имеет клинически значимого влияния на интервал QT.

У пациентов с ХОЗЛ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией необходимо внимательно использовать режим терапии бронхолитиками, регулярно мониторировать электролитный состав крови, интервал QT. С осторожностью следует сочетать данные лекарственные средства с сердечными гликозидами, антигистаминными препаратами и трициклическими антидепрессантами вследствие возможного укорочения интервала QT и повышения риска возникновения аритмий.

В настоящее время хорошо зарекомендовал себя в качестве препарата для базового лечения ХОЗЛ антихолинэргический препарат тиотропия бромид. Основными его преимуществами перед предшественниками – ипратропием и окситропием – являются продолжительность бронходилатирующего эффекта более 24 ч и большая селективность. Существует множество клинических исследований, подтвердивших высокую кардиобезопасность этого лекарственного препарата, что делает его применение особо предпочтительным у пациентов с ХОЗЛ и наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Не было установлено влияния тиотропия бромида на ЧСС, сердечный ритм и длину интервала QT (H. Covelli et al., 2005), а также потенцирования электрической нестабильности миокарда (J. Morganroth et al., 2004). В исследовании UPLIFT (2002–2006) наряду с изучением ряда клинко-респираторных параметров, показателей качества жизни тщательно исследовалось влияние тиотропия бромида на сердечно-сосудистую систему. Было установлено низкое, даже по сравнению с плацебо, возникновение кардиальных

эффектов у больных, длительно применявших данное лекарственное средство.

Интерес к препаратам из группы агонистов мускариновых рецепторов пролонгированного действия также не утратил своей актуальности в связи с появлением на рынке нового лекарственного средства гликопиррония бромида. В настоящее время на Украине зарегистрирован гликопирроний в дозе 50 мкг.

Сегодня изучению эффективности, безопасности этого препарата посвящен ряд крупных краткосрочных и долгосрочных исследований. На данном этапе проанализированы результаты краткосрочных исследований. В частности, основной целью 28-дневного исследования по безопасности приема гликопиррония (рабочее название — NVA237) в дозировке 100 и 200 мг была оценка безопасности препарата, вторичной целью — изучение меры его эффективности. NVA237 вводили посредством ингалятора в виде сухого порошка, принимали один раз в сутки. Это было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, позволяющее оценить безопасность, переносимость и бронходилатационную эффективность NVA237 в двух дозировках (100 и 200 мг) в сравнении с таковой плацебо у пациентов с ХОЗЛ среднетяжелой степени. NVA237, как правило, имел хорошую переносимость, частота и распределение неблагоприятных событий при приеме данного препарата были сопоставимы с плацебо. У пациентов, принимающих 100 и 200 мг NVA237, отмечались сухость во рту и кашель, — все случаи были отнесены к нежелательным явлениям легкой степени тяжести. Серьезные нежелательные явления встречались редко, со стороны сердечно-сосудистой системы неблагоприятных эффектов отмечено не было, зафиксированы только минимальные изменения интервала QTc.

Пациентам, получавшим NVA237, требовалось меньше ежедневных ингаляций препаратов неотложной помощи, у них отмечался более высокий процент дней, в которые не требовалось экстренной помощи. В целом, данное исследование является еще одним доказательством безопасности, хорошей переносимости и бронхолитической эффективности препарата NVA237 в дозировке 100 и 200 мг 1 раз в день у больных ХОЗЛ среднетяжелой степени.

Есть результаты исследований по изучению кардиобезопасности сочетанного использования препаратов различных групп для терапии ХОЗЛ, что также предусмотрено рекомендациями GOLD.

По данным последних научных исследований, наибольшей эффективностью при лечении ХОЗЛ обладает комбинация гликопиррония и индакатерола. Фиксированная комбинация индакатерола и гликопиррония на территории Украины пока что не зарегистрирована. Но поскольку отдельно зарегистрирован каждый компонент в отдельности (индакатерол 150 и 300 мкг; гликопирроний 50 мкг), возможно сочетание двух отдельно взятых препаратов для лечения тяжелого ХОЗЛ.

При изучении комбинации БАДД и антагонистов мускариновых рецепторов пролонгированного действия было отмечено, что, например, прием формотерола в сочетании с тиотропием 1 раз в день не показал увеличения частоты либо интенсивности неблагоприятных событий по сравнению с применением этих препаратов по отдельности. Кроме того, показатели электрокардиограммы, артериального давления, частоты пульса и биохимических тестов, измеренные после исследования, при приеме комбинации этих препаратов и по отдельности являются сопоставимыми. Аналогичные результаты изменений в средней ЧСС и интервале QTc были зарегистрированы Tashkin и соавт. и Vogelmeier соавт. в отношении комбинации формотерола и тиотропия.

В исследовании Boudewijn Van de Maele, Leonardo M. Fabbri и соавт. была проведена оценка сердечно-сосудистой безопасности препарата QVA149 — комбинации ингаляционных препаратов пролонгированного действия, содержащей БАДД индакатерол и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия гликопирроний (NVA237). Результаты исследования показали, что QVA149, который принимают 1 раз в сутки, хорошо переносился больными ХОЗЛ и имел профиль кардиоваскулярной безопасности и общее количество нежелательных явлений, сопоставимые с таковыми при приеме плацебо. Однако потенциальным ограничением этого исследования было то, что в нем приняли участие только пациенты, не имевшие клинически значимой сердечно-сосудистой патологии. Тем не менее в реальной практике у больных чаще всего несколько сопутствующих заболеваний и,

таким образом, у них имеет место значительно больший риск, чем у пациентов, которых изучали в этом исследовании. Другим ограничением является то, что продолжительность данного исследования (14 дней) была слишком короткая, чтобы делать окончательные выводы относительно долгосрочной безопасности лекарственного средства QVA149. Действительно, будущие и текущие долгосрочные исследования в больших популяциях пациентов помогут дополнительно установить профиль эффективности и безопасности QVA149 у больных ХОЗЛ.

Таким образом, настоящее исследование показало, что прием препарата QVA149 один раз в сутки имел хорошую переносимость с приемлемым профилем общей и, в частности, кардиологической безопасности у пациентов с ХОЗЛ среднетяжелой степени. Эффект сочетания индакатерола и NVA237 на сердечно-сосудистую систему

даже при максимальной дозе (600/100 мкг) оказался минимальным. Кроме того, показана 24-часовая бронхолитическая эффективность препарата QVA149.

Таким образом, можно утверждать, что предложенная комбинация двух пролонгированных бронходилататоров с различным механизмом действия в одном ингаляторе может увеличить комплаенс и улучшить контроль над ХОЗЛ.

В заключение необходимо добавить, что современные методы лечения позволяют не только улучшать качество жизни пациентов с таким сложно контролируемым и сложно поддающимся лечению заболеванием, как ХОЗЛ (особенно в сочетании с ишемической болезнью сердца), но и позволяют продлевать таким пациентам жизнь, снижать количество обострений заболевания с минимальным риском для сердечно-сосудистой системы.

Список литературы находится в редакции. 

НОРВАСК

Для людей. Для жизни.



Норваск® (амлодипина бесилат), таблетки по 5 мг и 10 мг, 30 или 60 таблеток в упаковке.

Краткая инструкция для медицинского использования препарата.

Показания к применению: артериальная гипертензия; хроническая стабильная стенокардия; вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала). **Способ применения и дозы.** Рекомендованная начальная доза препарата Норваск® составляет 5 мг 1 раз в сутки, максимальная суточная доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. **Противопоказания:** известная повышенная чувствительность к дигидропиридинам, амлодипину или к какому-либо компоненту препарата; артериальная гипотензия тяжелой степени; шок (включая кардиогенный шок); обструкция выводного тракта левого желудочка (например, стеноз аорты тяжелой степени); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда. **Побочные реакции:** часто наблюдались такие побочные реакции, как сонливость, головокружение, головная боль, приливы; боль в брюшной полости, тошнота, отеки голеней, отеки, утомляемость. Для подробной информации см. полную инструкцию по применению препарата. **Особенности применения:** пациентам с сердечной недостаточностью, нарушением функции печени, а также пациентам пожилого возраста следует назначать препарат с осторожностью. Не рекомендуется применять Норваск® вместе с грейпфрутом или грейпфрутовым соком. Норваск® может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами. **Взаимодействие с лекарственными препаратами:** амлодипин следует с осторожностью назначать вместе с ингибиторами и индукторами CYP3A4. Гипотензивный эффект амлодипина потенцирует гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов. Из-за риска развития гиперкалиемии рекомендуется избегать применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, у склонных к злокачественной гипертермии пациентов, а также при лечении злокачественной гипертермии. **Фармакологические свойства:** амлодипин — антагонист ионов кальция (производное дигидропиридина), который блокирует поступление ионов кальция в миокард и к клеткам гладкой мускулатуры. **Категория отпуска:** по рецепту. Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Регистрационное свидетельство № UA/5681/01/01, UA/5681/01/02 от 26.10.11 г. 08.02.13.



За дополнительной информацией обращаться в:
Представительство "Файзер Ейч. Си. Пи. Корпорейшн" в Украине:
03038, г. Киев, ул. Амосова, 12, «Горизонт Парк» бизнес-центр, 12-13 этаж
Тел. (044) 291-60-50

Незамінний донатор оксиду азоту



- підвищенню толерантності до фізичного навантаження^{1,2};
- зниженню добового використання нітрогліцерину²;
- при комбінованому використанні із статинами достовірно більше знижує рівень тригліцеридів у порівнянні із плацебо+статини³;
- нівелюванню побічної дії β-адреноблокаторів – еректильної дисфункції.

www.tivortin.com

- Форма випуску:**
4,2% р-н І - аргініну гідрохлориду 100 мл для інфузій
І - аргініну аспартат (1 г/5мл), розчин для пиття у флаконах
по 100 та 200 мл

[illegible]

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua



Микрососудистая ишемия при ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы

По материалам конференции «Терапевтические чтения-2014: достижения и направления развития» (13-14 марта, г. Винница)

Микрососудистая (МС) ишемия, обусловленная нарушением перфузии миокарда на уровне микроциркуляторного русла, играет важную роль в развитии, течении и механизмах дестабилизации ишемической болезни сердца (ИБС). Это подчеркивается в новых рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению стабильной болезни коронарных сосудов. Современному пониманию роли МС ишемии в развитии ишемического синдрома и повреждении миокарда при ИБС был посвящен доклад ведущего научного сотрудника ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Виктории Юрьевны Жариновой.



В.Ю. Жаринова

— МС ишемия, развивающаяся вследствие стойких морфологических и/или функциональных изменений микроциркуляторного русла (артериол, прекапилляров, капилляров, посткапилляров и венул), наряду с обструкцией коронарных артерий является одним из важнейших патогенетических механизмов развития ишемии миокарда — именно с этой точки зрения сегодня рассматривается клинко-патогенетический профиль ИБС. В соответствии с этими представлениями МС ишемия — одна из предпосылок для возникновения не только стенокардии покоя и напряжения, но и безболевого формы ИБС, выявляемой с помощью специальных диагностических методик. Согласно рекомендациям ESC 2013 г. основным проявлениям МС ишемии соответствует наличие триады признаков:

- типичная или атипичная стенокардия напряжения или покоя;
- выявление признаков ишемии миокарда по результатам нагрузочных ЭКГ-проб и визуализирующих исследований (сцинтиграфии миокарда, стресс-ЭхоКГ, однофотонной эмиссионной томографии миокарда);
- нормальные или малоизмененные крупные и средние коронарные артерии по данным коронароангиографии и нормальной функции левого желудочка — по данным вентрикулографии.

МС ишемия может быть как первичной — возникающей при отсутствии обструкции коронарных артерий и перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), так и вторичной. Вторичная МС ишемия практически всегда наблюдается при наличии заболеваний миокарда любого генеза и обструкции коронарных артерий. Ятрогенная МС ишемия, вызванная реканализацией миокарда, возникает при выполнении стентирования коронарных артерий или операции аортокоронарного шунтирования.

Различают острую и хроническую МС ишемию. Острая МС ишемия развивается у 5% пациентов с ИМ без подъема сегмента ST и у 12% больных с нестабильной стенокардией. Уровень смертности в течение года у таких пациентов составляет 1,2%, рецидивы наблюдаются в более чем 8% случаев.

Доказано, что наличие МС ишемии ухудшает течение ИБС и выживаемость больных после острых коронарных событий. Поэтому уменьшение выраженности МС ишемии — одна из важных задач при ведении пациентов с ИБС. Успех в решении этой задачи в первую очередь зависит от эффективности воздействия на факторы, способствующие развитию и прогрессированию МС ишемии.

Помимо плотности и количества микрососудов, факторами, влияющими на риск возникновения и выраженность МС ишемии у кардиологических больных, являются: функциональное состояние эндотелия, скорость кровотока, степень вязкости крови, эластические свойства форменных элементов, агрегационная

активность тромбоцитов, состояние системы про- и антикоагуляции. На коррекцию этих факторов направлена стандартная современная терапия ИБС, включающая антиагреганты, статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и при необходимости — ксантины, никорандил и нейростимуляторы. Однако в ряде ситуаций необходимо дополнение стандартного лечения препаратами, влияющими на другие звенья патогенетического процесса и усиливающими эффекты жизненно важных лекарственных средств.

Рассмотрим с этой точки зрения такой фактор, как эндотелиальная дисфункция. Дисфункция эндотелия сосудов способствует вазоконстрикции, повышенному клеточному росту, пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, накоплению в них липидов, адгезии и агрегации тромбоцитов крови, повышенному тромбообразованию в сосудах и является ранним патофизиологическим признаком неблагоприятного прогноза при кардиоваскулярных заболеваниях.

Ключевым патогенетическим звеном развития эндотелиальной дисфункции является дефицит NO. Нарушение синтеза или функционирования NO в сосудистой системе — важный фактор развития и прогрессирования таких заболеваний, как артериальная гипертензия, атеросклероз, диабетическая ангиопатия. С дефицитом NO связано развитие острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, атеротромбоза, тромботической микроангиопатии, тромбоэмболических цереброваскулярных заболеваний.

В физиологических условиях синтез NO происходит с помощью ферментов NO-синтаз (eNOs) из аминокислоты L-аргинина, которая является единственным источником NO в организме. Именно роль субстрата для синтеза NO и является главной для L-аргинина. К сожалению, подходы к восстановлению протекторных свойств эндотелия, которые обычно используются в повседневной клинической практике, часто достаточно формальны и не учитывают всех механизмов развития дефицита NO. Назначение стандартной терапии ИБС, включающей статины, антиагрегантное лечение, ингибиторы АПФ, антикоагулянты, не решает полностью главной проблемы, которая состоит в дефиците субстрата для образования NO — L-аргинина, что в результате не приводит к устойчивому улучшению эндотелиальной функции. Более того, подход, предполагающий длительную стимуляцию эндотелия и выработку фермента для синтеза NO — eNOs, влечет за собой истощение и разрушение L-аргинина. Оптимальным способом устранения дефицита L-аргинина у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями, ассоциированными с эндотелиальной дисфункцией, является добавление в схему лечения препарата этой аминокислоты. L-аргинин способствует оптимизации активности

eNOs, с одной стороны, увеличивая ее экспрессию, с другой — предотвращая ее чрезмерную активность и связанные с этим негативные эффекты, такие как избыточное сосудорасширяющее, гипотензивное действие, ортостатическая дисрегуляция, рефлекторная тахикардия. Кроме того, L-аргинин как субстрат способствует повышению синтеза NO и реализации его важных клинических эффектов — антиоксидантного, вазодилатирующего, вазопротекторного, антипролиферативного и многих других.

Эффективность добавления L-аргинина к стандартной терапии пациентов с различными кардиоваскулярными заболеваниями, ассоциирующимися с эндотелиальной дисфункцией, показана во многих клинических испытаниях. В исследовании, проведенном в нашей клинике, продемонстрированы возможности коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и повышенным титром антител к eNOs, образующихся в случае изменения структуры этого фермента. Применение L-аргинина (Тивортин-аспартат, «Юрия-Фарм») на протяжении двух недель на фоне стандартного лечения хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста приводило к нормализации титра аутоантител к eNOs, а также увеличивало прирост показателя микроциркуляции при проведении парной пробы с реактивной гиперимией, что свидетельствовало об улучшении вазодилатирующей активности эндотелия. Одновременно наблюдалось уменьшение титра аутоантител к плазминогену, маркеру эндотелиально-нейтрофильного взаимодействия ANCA, а также аутоантител к мембранам тромбоцитов (Тг 03).

Указанные изменения функциональных свойств эндотелия привели к улучшению морфо-функционального состояния миокарда и, в последующем, клинического состояния пациентов с ХСН. Полученные в наших исследованиях данные согласуются с результатами двойного слепого перекрестного исследования Rector T. et al. (2000) с участием пациентов с умеренной и тяжелой сердечной недостаточностью. В этом исследовании пероральный прием 5,6-12,6 г/сут L-аргинина в течение 6 нед приводил к увеличению кровотока в предплечье при выполнении упражнений и улучшению функционального статуса — отмечалось увеличение дистанции, пройденной при выполнении 6-минутного теста. Кроме того, отмечено улучшение качества жизни больных, о чем свидетельствовало уменьшение количества баллов по опроснику Living With Heart Failure («Жизнь с сердечной недостаточностью»). На фоне терапии L-аргинином наблюдали также увеличение артериальной податливости и снижение в крови уровня эндотелина — важного прогностического фактора, непосредственно связанного с функциональным состоянием эндотелия (T.S. Rector et al., 1996).

В исследовании с участием больных со стабильной стенокардией пероральный прием L-аргинина приводил к увеличению времени до начала ишемии, увеличению толерантности к физической нагрузке (L. Ceremuzynski et al., 1997).

В двойном слепом контролируемом исследовании (Rainer H. Boger et al., 1998) было продемонстрировано, что пролонгированная интермиттирующая инфузионная терапия L-аргинином улучшает клиническую симптоматику у пациентов с перемежающейся хромотой, что сопоставимо с эндотелийнезависимым вазодилататором простагландином E1 (ПГЕ1) и группой контроля. Лечение L-аргинином в этом исследовании способствовало увеличению безболезненной и абсолютной дистанции ходьбы, улучшению эндотелийзависимой вазодилатации бедренной артерии. Кроме того, определялась значимая линейная корреляция между отношением L-аргинин/асимметрический диметиларгинин (ADMA) и временем ходьбы без боли. На фоне лечения L-аргинином, в отличие от терапии ПГЕ1, повышались соотношение плазменных L-аргинин/ADMA и экскреция нитратов и циклического гуанозинмонофосфата, что указывает на нормализацию образования эндогенного NO. Таким образом, было показано, что применение L-аргинина способствует восстановлению баланса NO и положительно влияет на эндотелийзависимое расширение сосудов, в результате чего улучшается клиническая симптоматика при перемежающейся хромоте у больных с периферическим облитерирующим эндартериитом.

В недавнем обзоре рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, организованных в период 1996-2010 гг., показано, что применение L-аргинина в лечении гипертонической болезни обеспечивало достоверное снижение уровня артериального давления (Jia-Yi Dong et al. 2011).

Крайне важно, что добавление L-аргинина к стандартной терапии пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями может способствовать повышению эффективности препаратов, влияющих на другие механизмы дисфункции эндотелия. В частности, показано дополнительное снижение уровня триглицеридов при сочетанном применении L-аргинина и симвастатина у больных с триглицеридемией (F. Schulze, S. Glos, 2009).

Таким образом, использование L-аргинина в составе стандартного лечения ИБС и других кардиоваскулярных заболеваний ишемической природы является патогенетически обоснованным и эффективным методом терапии, направленным на улучшение эндотелиальной функции, устранение МС ишемии и в конечном итоге — улучшение прогноза пациентов.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



ЛИПРИМАР МИРОВОЕ ПРИЗНАНИЕ

изучен в 400 клинических
исследованиях у более
80 000 пациентов¹⁴



СИЛА

МОЩНОЕ СНИЖЕНИЕ ХС-ЛПНП^{1,2}
более 50%

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

ДОКАЗАННОЕ СНИЖЕНИЕ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РИСКОВ³⁻¹¹
для широкого круга пациентов

УВЕРЕННОСТЬ

ИЗУЧЕННЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ¹²⁻¹³
опыт, которому можно доверять

Липримар® (аторвастатин), таблетки по 10 и 20 мг по 30 или 100 таблеток в упаковке; 40 и 80 мг по 30 таблеток в упаковке.

Короткая инструкция для медицинского применения препарата.

Показания: Дополнение к диете для лечения больных с повышенным уровнем общего холестерина, холестерин-липопротеинов низкой плотности, аполипопротеина Б (в том числе у детей 10–17 лет), триглицеридов, с целью увеличения холестерин-липопротеинов высокой плотности у больных с первичной гиперхолестеринемией, комбинированной гиперлипидемией, увеличением уровня триглицеридов в сыворотке крови и больных с дисбеталипопротеинемией в случаях, когда диета не обеспечивает должного эффекта. Для снижения уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП у больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, когда диета и другие немедикаментозные способы не обеспечивают должного эффекта. Пациентам без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, с наличием или отсутствием дислипидемии, но имеющим несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Пациентам с клиническими проявлениями коронарных заболеваний. **Способ применения и дозы:** Во время лечения пациентам необходимо придерживаться стандартной холестерин-снижающей диеты. Препарат назначают в дозе 10–80 мг один раз в сутки в любое время дня независимо от приема пищи. Стартовая и поддерживающая доза должны подбираться индивидуально. Через 2–4 недели после начала терапии необходимо откорректировать дозу в зависимости от уровня липопротеидов в крови пациента. Менять дозу следует с интервалом в 4 недели или больше. **Противопоказания:** гиперчувствительность, болезни печени в активной фазе, трехкратное и более повышение уровней сывороточных трансаминаз, беременность, лактация. **Побочные действия:** наиболее часто наблюдались бессонница, головная боль, тошнота, диарея, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм, миалгия, астения. У детей 10–17 лет чаще наблюдались инфекции. Для более подробной информации см полную инструкцию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** при приеме Липримара® с циклоспорином, никотиновой кислотой, фибратами, эритромицином, азольными антимикотиками возрастает риск развития миопатии. Аторвастатин метаболизируется при помощи цитохрома P 450 3A4. Одновременное применение с ингибиторами цитохрома P 450 3A4 (эритромицин/кларитромицин, ингибиторы протеаз, дилтиазем гидрохлорид, циметидин, итраконазол, грейпфрутовый сок) может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Применение его с индукторами цитохрома P 450 3A4 (рифампин, антациды, антипирин, коlestипол) может снизить концентрацию аторвастатина в крови. Аторвастатин может повысить уровни дигоксина, норэтиндрона и этинилэстрадиола. Взаимодействий при одновременном приеме с варфарином не выявлено. Повышение концентрации аторвастатина на 18% при одновременном приеме амлодипина не имеет клинического значения. **Особенности применения:** До начала и в период лечения необходимо контролировать показатели функции печени. Применять с осторожностью у пациентов, страдающих алкоголизмом и/или имеющих заболевания печени в анамнезе. Лечение следует прекратить при значительном повышении (в 10 раз) уровней креатинфосфокиназы (КФК) или развитии миопатии. **Фармакологические свойства:** препараты, снижающие уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. **Условия отпуска:** По рецепту. ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

Перед применением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов: Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Регистрационное свидетельство в Украине: Липримар 10 мг – № UA/2377/01/04 от 25.06.2009, 01.03.2013, Липримар 20 мг – UA/2377/01/01 от 25.06.2009, 01.03.2013, Липримар 40 мг – UA/2377/01/02 от 25.06.2009, Липримар 80 мг – UA/2377/01/03 от 25.06.2009.

Литература:

1. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. *Drugs* 2001;61(12):1835–81.
2. Wiezbicki AS. Atorvastatin. *Exp Opin Pharmacother* 2001;2(5):819–30.
3. Sever PS, Dahlöf B, Poulsen N, et al. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations. In the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre, randomized, controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–58.
4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–96.
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe C, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.
6. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(13):1711–18.
7. Welch K, Callahan A, Goldstein L, et al. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–59.
8. Koren MJ, Hunninghake DB, on behalf of the ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(9):1772–79.
9. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein J, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437–45.
10. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–35.
11. Athyros VG, Papageorgiou A, Mercurius B et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus “usual” care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18(4):220–28.
12. Newman CB, Palmer G, Silberschatz H, et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am J Cardiol* 2003;92:670–76.
13. Newman CB, Tsai J, Szarek M, et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol* 2006;97:61–67.
14. CISCOP (Center for Information on Clinical Research Participation): <http://www.ciscop.org>. How to Find Clinical Trial Results. Доступно по ссылке http://www.ciscop.org/patient/midheroea/newsletters/apr09/MH0409_p3.pdf от 12.11.2013



За дополнительной информацией обращайтесь в
Представительство “Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн” в Украине,
03680, г. Киев ул. Амосова, 12, 12-13 этаж.
Тел. (044) 291-60-50.



Липримар®

Аторвастатин кальций

Сила. Доказательство. Уверенность

• **Новости****Послеродовое изменение артериального давления у пациенток с гестационными гипертензивными расстройствами**

Целью ретроспективного когортного исследования было изучить изменения артериального давления (АД) после родов у пациенток с гестационными гипертензивными расстройствами и идентифицировать факторы, связанные с такими изменениями.

В анализ включили 460 беременных с артериальной гипертензией (АГ), наблюдавшихся в период 2010-2011 гг. После родов АД нормализовалось у 88,7% женщин, в среднем, через 42 дней. Факторами, неблагоприятно влияющими на вероятность послеродовой нормализации АД, были старший возраст (относительный риск - ОР - 0,436), более высокая степень АГ во время беременности (ОР 0,436) и АГ с одновременным повышением систолического и диастолического АД (ОР 0,192).

Таким образом, у беременных с гипертензивными расстройствами АД в большинстве случаев нормализуется после родов. Женщины с вышеуказанными факторами риска, особенно с систоло-диастолической АГ, нуждаются в более интенсивном наблюдении.

Shen L., Tan H., Zhou S. et al.
Postpartum change of blood pressure and its risk factors in patients with hypertensive disorders in pregnancy. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.
2014 Mar; 39 (3): 239-244.

Клинические особенности изолированной гестационной протеинурии, прогрессирующей в преэклампсию

У части женщин с изолированной гестационной протеинурией (ИГП) впоследствии развивается АГ и диагностируется преэклампсия (ПЭ). Целью ретроспективного исследования было изучить особенности ПЭ с предшествующей протеинурией (П-ПЭ) и других ПЭ (Д-ПЭ).

В исследование включили 10 пациенток с П-ПЭ и 18 беременных с Д-ПЭ, наблюдавшихся в университетской клинике г. Саппоро (Япония) в период 2008-2013 гг. Протеинурию определяли при соотношении белка и креатинина в моче $\geq 0,27$ мг/мг, ИГП – как протеинурию в отсутствие АГ, П-ПЭ – как ПЭ, при которой протеинурия появлялась не менее чем за 2 дня до гипертензии.

У пациенток с П-ПЭ по сравнению с женщинами с Д-ПЭ раньше появлялась протеинурия (через $30,2 \pm 3,0$ vs $35,3 \pm 4,3$ нед; $p=0,001$), соотношение белка и креатинина в моче было выше на момент родов ($7,28 \pm 2,14$ vs $3,19 \pm 2,49$; $p<0,001$), набор массы тела беременной в последнюю неделю до родов был выше ($3,1 \pm 1,8$ vs $1,3 \pm 1,7$ кг; $p=0,023$), а продолжительность беременности – короче ($32,5 \pm 1,9$ vs $36,1 \pm 3,6$ нед; $p=0,001$). У 10 женщин с П-ПЭ длительность ИГП составила в среднем $10,0 \pm 5,9$ дня (диапазон 3-20 дней), временной интервал от родов до диагностирования ПЭ $6,1 \pm 8,2$ дня. Соотношение белка и креатинина в моче статистически значимо обратно коррелировало с низкими антенатальными активностью тромбина и уровнем фибриногена.

Таким образом, у пациенток с П-ПЭ отмечаются более высокие показатели протеинурии, задержки жидкости в интерстициальном пространстве и активности коагуляции/фибринолиза, следовательно, П-ПЭ может представлять более тяжелую форму преэклампсии по сравнению с Д-ПЭ.

Akaishi R., Yamada T., Morikawa M. et al.
Clinical features of isolated gestational proteinuria progressing to pre-eclampsia: retrospective observational study. BMJ Open.
2014 Apr 19; 4 (4): e004870.

Подготовил **Алексей Терещенко**

И.В. Давыдова, д.м.н., профессор, кафедра кардиологии НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев

Особенности применения лекарственных средств при беременности: прежде чем начать, обдумай

По данным ВОЗ, рецептурные или безрецептурные фармакологические средства, социальные фармацевтические средства (табак и алкоголь) или нелегальные препараты (наркотики, галлюциногены и т.п.) принимают во время беременности более 90% пациенток.

В США 62% женщин получают в течение беременности, по крайней мере, один лекарственный препарат, 25% применяют опиаты и 13% – психотропные средства. Около 15% пациенток используют лекарства в первые 6 мес беременности, 75% из них – от 3 до 10 препаратов. Лекарственные средства назначают беременным в 38% случаев обращений к врачу.

Анализ 34 334 рецептов, выписанных беременным в Дании, показал, что 26,6% назначенных препаратов относились к категории потенциально опасных, а 28,7% – к категории неклассифицированных, риск которых при беременности не определен.

В терапии беременных наиболее сложным является соотношение степени пользы для матери и риска для плода. С этой точки зрения следует тщательно оценить целесообразность начала лечения. Терапия, благоприятная для матери, может быть связана с воздействием на ребенка, а в некоторых случаях лечебные мероприятия, которые помогают выжить матери, становятся причиной смерти плода. В то же время лечение, направленное на защиту ребенка, может привести к нежелательным исходам для матери. Известно, что у 1/3 новорожденных отмечаются побочные реакции на препарат, а у 3-5% новорожденных имеются пороки развития в результате тератогенного действия на плод.

Каждой беременной медработник должен объяснить, какими побочными эффектами может обладать препарат и можно ли заменить его другим. Если лекарственное средство необходимо женщине по жизненным показаниям, в таком случае следует задуматься, стоит ли пациентке сохранять беременность. Ввиду того что влияние некоторых препаратов на плод до конца не изучено, не стоит назначать беременным какие-либо лекарства без строгих на то показаний.

Лекарственное средство может оказывать разные патологические эффекты:

- вызывать врожденные дефекты;
- нарушать функции какого-либо органа новорожденного;
- быть причиной проблем, возникающих в дальнейшей жизни ребенка;
- оказывать патологическое воздействие на плаценту;
- нарушать родовую деятельность или способствовать преждевременным маточным сокращениям;
- ухудшать адаптацию новорожденного к окружающей среде сразу после рождения.

Общие принципы медикаментозного лечения во время беременности и грудного вскармливания

При назначении лекарств беременным следует руководствоваться следующими основными принципами:

- решение о начале проведения терапии необходимо принимать, если предполагаемая при этом польза для здоровья матери превышает риск для плода;
- по возможности следует воздержаться от применения любого лекарства в I триместре беременности;
- поскольку на сегодняшний день наука располагает ограниченной информацией о соотношении пользы и риска при выборе лекарства, следует отдавать предпочтение

тем препаратам, у которых уже имеется длительный срок применения и которые зарекомендовали себя как безопасные для беременных;

- рекомендуется избегать назначения новых лекарств, для которых еще нет подтверждающей их безопасность многолетней истории;
- в лечении следует использовать минимальные эффективные дозы лекарств;
- предпочтителен прием монокомпонентных препаратов, нежели комбинированных.

При принятии решения о назначении лекарства следует учитывать срок беременности. Например, после 24 нед применение тетрациклина может изменить окраску зубов ребенка. Ингибиторы АПФ могут оказать нефротоксическое действие на плод во II и III триместрах беременности.

В случае необходимости назначения лекарственных средств беременной их безопасность следует оценивать по критериям риска, разработанным Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA).

Категории риска лекарств для беременных по классификации FDA (1975):

А – адекватные, хорошо контролируемые исследования у беременных не показали повышенный риск развития аномалий плода;

В – испытания на животных не обнаружили свидетельства повреждающего действия на плод, однако не было проведено адекватных, хорошо контролируемых исследований беременных / испытания на животных обнаружили свидетельства повреждающего действия на плод, но адекватные, хорошо контролируемые исследования беременных не подтвердили повышенный риск развития аномалий плода;

С – испытания на животных обнаружили повреждающее действие, но не были проведены исследования беременных/ не было как исследований над животными, так и достаточного количества наблюдений беременных;

Д – исследования или наблюдения у беременных продемонстрировали повышенный риск развития аномалий плода. Однако польза от терапии может превышать потенциальный риск;

Х – исследования или наблюдения беременных, испытания на животных продемонстрировали свидетельства развития аномалий плода. Использование продукта противопоказано у беременных.

Рациональное, эффективное и безопасное применение лекарственных препаратов предполагает выполнение следующих условий:

- необходимо использовать лекарственные средства только с установленной безопасностью применения во время беременности, с известными путями метаболизма, чтобы предусмотреть возможные побочные эффекты;
- следует учитывать срок беременности. Поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно, при отсутствии безальтернативных и настоятельных показаний рекомендуется отложить применение лекарств до 5-го месяца беременности.



И.В. Давыдова

В процессе терапии необходим тщательный контроль за состоянием матери и плода. Если лечение заболевания беременной представляет определенный риск для плода, врач должен подробно разъяснить пациентке все возможные положительные и отрицательные аспекты такой терапии.

При назначении лекарственных препаратов беременной следует учитывать не только их непосредственное влияние на плод, но и особенности фармакокинетики препаратов в организме беременной, а также состояние плаценты, от которого зависит ее барьерная функция.

Лекарственные вещества в зависимости от их способности проникать через плаценту могут быть разделены на три группы (Карпов О.И., Зайцев А.А., 1998):

- не проникающие через плаценту, поэтому не причиняющие непосредственного вреда плоду;
- проникающие через плаценту, но не оказывающие вредного влияния на плод;
- проникающие через плаценту и накапливающиеся в тканях плода, в связи с чем существует опасность повреждения последнего.

Для классификации риска, связанного с медикаментами, которые применяются во время беременности, могут быть использованы различные источники доказательств:

1. Классификация риска использования медикаментов в США.
2. База данных в Интернете – сочетание сведений из научных источников, мнений экспертов, результатов наблюдения и личного опыта женщин во время беременности и грудного вскармливания.
3. Фармацевтическая промышленность.

К сожалению, пока нет единых рекомендаций для терапии беременных. Это касается сроков начала лечения и выбора лекарств. Лекарственные средства во время беременности влияют на мать и на плод, поэтому оптимальная терапия должна быть нацелена на обоих. Независимо от медикаментов лечение должно зависеть от urgency ситуации. Должны быть взвешены потенциальный риск по поводу применения лекарств и возможная польза от терапии.

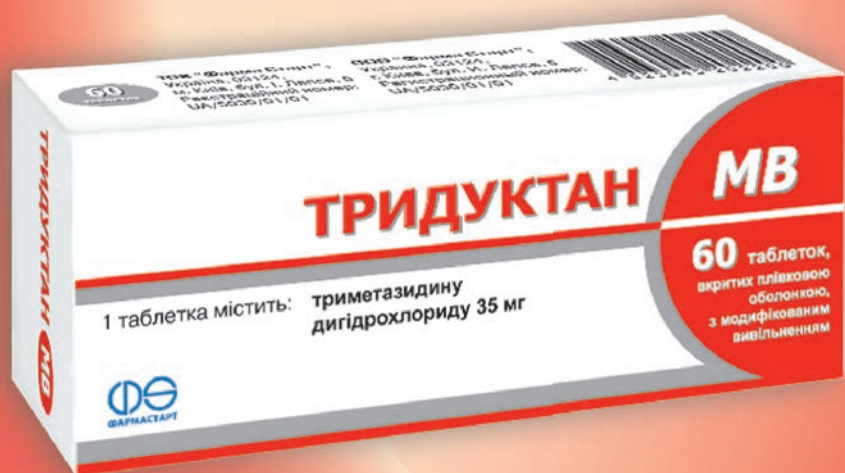
И в заключение приведем латинское высказывание «Graviora quadam sunt remedia periculis» («Некоторые лекарства хуже болезни»), поэтому следует руководствоваться правилом «Prius quam incipias, consulto opus es» («Прежде чем начать, обдумай»).



Тридуктан MB

триметазидин 35 мг із модифікованим вивільненням

Р. п. № UA/1028/01/01



- Виробництво за стандартом GMP
- Французька субстанція триметазидину
- Оригінальна матриця модифікованого вивільнення діючої речовини

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату ТРИДУКТАН MB*

Склад: діюча речовина: триметазидин. 1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 35 мг. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з модифікованим вивільненням. Показання: Для симптоматичного лікування дорослих та дітей зі стабільною гіпертензією за умови неадекватної ефективності нестероїдних антигипертензивних лікарських засобів першої лінії. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до триметазидину або до будь-якого з компонентів препарату. Хвороба Паркінсона, симптоми паркінсонізму, тремор, синдром «неспокійних ніг» та інші рухові розлади. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну <30 мл/хв). Спосіб застосування та дози: Тридуктан MB приймати перорально по 1 таблетці 2 рази на добу: раніть та ввечері. На час лікування рекомендується обмежити кількість поїди. Побічні реакції: Загальний лікування препаратом Тридуктан MB добре переноситься. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, з боку шлунку та підшкірних тканин: висип, набряк кісток і набілок. Застосування в період вагітності або годування груддю. У зв'язку з відсутністю клінічних даних, застосування препарату не рекомендується у період вагітності та годування груддю. Особливості застосування: Препарат не застосовувати для купірування нападів гіпертензії. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дієта не рекомендується з іншими лікарськими засобами неспівмірності. Категорія підпуску, За рецептом.

З турботою про співвітчизника



ТОВ «Фарма Старт» 03124 м. Київ, б-р Івана Лепсе, 8., тел./факс: (044) 281 23 33

• **Новости****Влияние триметазидина на почечную функцию у пациентов с шоком**

Целью проспективного рандомизированного контролируемого двойного слепого исследования было изучить эффекты триметазидина на почечную функцию у пациентов с шоком.

Методы. В период 2011–2013 гг. в исследование было включено 128 пациентов в шоковом состоянии, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Больных рандомизировали в две равные группы. Пациенты группы триметазидина получали препарат перорально в дозе 20 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней; больные контрольной группы на протяжении этого периода принимали плацебо (10 мл стерильной воды для инъекций трижды в сутки). Исходно, через 48 ч после начала лечения и по его окончании в обеих группах определяли суточный диурез, креатинин в сыворотке, азот мочевины в крови, цистатин С и клиренс креатинина. Кроме того, проводился мониторинг среднего артериального давления (САД) в динамике.

Результаты. По всем показателям почечной функции до лечения группы не различались. По мере продолжения терапии уровни креатинина, азота мочевины и цистатина С постепенно снижались в обеих группах, при этом клиренс креатинина и САД повышались. По сравнению с контрольной группой уровень цистатина С через 48 ч был значительно ниже, а клиренс креатинина — значительно выше в группе триметазидина (цистатин С: $0,85 \pm 0,81$ vs $1,01 \pm 0,91$ мг/л, $t=2,562$, $p=0,017$; клиренс креатинина: $0,93 \pm 0,64$ vs $0,69 \pm 0,40$ мл/с, $t=2,155$, $p=0,033$). Клиренс креатинина и азот мочевины через неделю были значительно ниже в группе триметазидина (клиренс креатинина: $94,23 \pm 88,31$ vs $104,99 \pm 98,37$ мкмоль/л, $t=2,921$, $p=0,003$; азот мочевины: $9,46 \pm 8,24$ vs $11,87 \pm 8,65$ ммоль/л, $t=2,611$, $p=0,010$). Диурез и САД улучшались после лечения в обеих группах, при этом статистические различия между группой триметазидина и контрольной группой отсутствовали (диурез: 48 ч от начала лечения $55,67 \pm 31,43$ vs $45,34 \pm 11,79$ мл, $t=0,934$, $p=0,323$; через неделю — $71,67 \pm 37,23$ vs $75,35 \pm 22,88$ мл, $t=1,280$, $p=0,210$; САД: через 48 ч от начала лечения $72,13 \pm 33,24$ vs $69,28 \pm 39,98$ мм рт. ст., $t=1,408$, $p=0,179$; через неделю $71,44 \pm 21,98$ vs $72,32 \pm 31,11$ мм рт. ст., $t=1,184$, $p=0,252$). Смертность в группе триметазидина была ниже, чем в контрольной группе (через 48 ч от начала лечения: 31,2% (20/64) vs 32,8% (21/64), $\chi^2=0,084$, $p=0,785$; через неделю: 32,8% (21/64) vs 35,9% (23/64), $\chi^2=2,084$, $p=0,173$).

Выводы. У пациентов с шоком, госпитализированных в ОРИТ, триметазидин значительно улучшает почечную функцию и может снижать смертность.

Zhang R., Wei J., Yin H., Zhu Y. Effect of trimetazidine on renal function in patients with shock. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2014 Apr; 26 (4): 219-222

Влияние триметазидина на рецидивы стенокардии и структуру левого желудочка у пожилых пациентов с мультисосудистой ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом, перенесших имплантацию стента с лекарственным покрытием

В предыдущих исследованиях было установлено, что у пациентов с сахарным диабетом (СД) и ишемической кардиомиопатией триметазидин уменьшает симптомы стенокардии и улучшает функцию левого желудочка (ЛЖ). **Целью** настоящего исследования было оценить эффекты триметазидина на рецидивы стенокардии и структуру ЛЖ после имплантации стента с лекарственным покрытием у пожилых пациентов с мультисосудистой ишемической болезнью сердца (ИБС) и СД с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $\geq 50\%$.

Методы. В одноцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое исследование в период с января по октябрь 2010 г. включили 700 пациентов в возрасте 65 лет и старше с ИБС и СД, которым планировалась коронарная ангиография. Больных рандомизировали для получения триметазидина 20 мг 3 раза в сутки или плацебо после имплантации стента в дополнение к стандартной терапии ИБС. Первичными конечными точками были частота рецидива стенокардии и различные эхокардиографические параметры, включая ФВ ЛЖ.

Результаты. После 2 лет наблюдения в группе триметазидина ($n=255$) по сравнению с контрольной группой ($n=255$) наблюдалось значительное уменьшение частоты ($p=0,024$) и тяжести стенокардии, а также снижение частоты «немой» ишемии миокарда ($p=0,009$) и улучшение безрецидивной выживаемости ($p=0,011$). Функция и структура ЛЖ у пациентов группы триметазидина оставались относительно стабильными на протяжении всего 2-летнего периода наблюдения, в то время как у больных контрольной группы они значительно ухудшились (для всех показателей $p<0,001$). Соотношение Е-пика к А-пику (Е/А) у пациентов обеих групп через 2 года снизилось; тем не менее наблюдалась тенденция к лучшему показателю Е/А в группе пациентов, получавших триметазидин ($p=0,17$). По выживаемости без событий (комбинированная конечная точка, включающая смерть, инфаркт миокарда и cerebrovasculary катастрофу) и частоте повторных реваскуляризаций группы статистически не различались ($p=0,422$ и $p=0,073$ соответственно).

Выводы. У пожилых пациентов с мультисосудистой ИБС и СД вспомогательная терапия триметазидином, назначаемая после имплантации стента с лекарственным покрытием, значительно снижает частоту рецидивов стенокардии и ее тяжесть, улучшает структуру и функцию ЛЖ.

Xu X., Zhang W., Zhou Y. et al. Effect of trimetazidine on recurrent angina pectoris and left ventricular structure in elderly multivessel coronary heart disease patients with diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation: a single-centre, prospective, randomized, double-blind study at 2-year follow-up. Clin Drug Invest. 2014 Apr; 34 (4): 251-258

Первые гистопатологические доказательства профилактического эффекта триметазидина в отношении контрастиндуцированной нефропатии

Цель исследования — оценить способность триметазидина предотвращать контрастиндуцированную нефропатию.

Методы. 28 крыс линии Wistar разделили на группы по 7 особей: контроль; контрастный препарат; триметазидин; триметазидин + контрастный препарат. Назначение раствора триметазидина проводили во 2, 3 и 4-й день. На 5-й день назначали контрастный препарат в виде однократной дозы. На 6-й день осуществляли скарификацию. Параметры окислительного стресса и антиоксидантной защиты в почечной ткани оценивали по гистопатологическим шкалам.

Результаты. Большинство гистопатологических показателей были значительно хуже в группе монотерапии контрастным препаратом по сравнению с другими группами. В то же время показатели в группах монотерапии триметазидина и комбинированного назначения триметазидина и контрастного препарата статистически не различались. В группе монотерапии контрастным препаратом наблюдались значительно более высокие уровни малонового диальдегида по сравнению с контрольной группой и группой комбинированной терапии ($562,82 \pm 38,15$ vs $419,15 \pm 49,01$ и $507,34 \pm 14,16$ нмоль/мг белка соответственно; $p<0,001$). Кроме того, активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы была значительно ниже в группе монотерапии контрастным препаратом по сравнению с другими группами ($p<0,05$).

Выводы. В настоящем исследовании впервые была продемонстрирована способность триметазидина предотвращать контрастиндуцированную нефропатию.

Akgullu C., Saruhan T., Eryilmaz U. et al. The first histopathological evidence of trimetazidine for the prevention of contrast-induced nephropathy. Ren Fail. 2014 Jan 28. [Epub ahead of print]

Эффекты триметазидина у пациентов с острым инфарктом миокарда

Избыточное окисление жирных кислот в кардиомиоцитах может оказывать различные неблагоприятные эффекты на миокард. Триметазидин — антиангинальный препарат с клинически доказанной эффективностью, который селективно ингибирует длинноцепочечную 3-кетацил-КоА-тиолазу, таким образом уменьшая окисление жирных кислот и стимулируя утилизацию глюкозы. Тем не менее роль триметазидина при остром инфаркте миокарда (ОИМ) изучена недостаточно. **Целью** настоящего исследования

было оценить влияние добавления триметазидина к стандартной терапии на клинические исходы пациентов с ОИМ.

Методы. В ретроспективный анализ включили 13 833 пациентов с ОИМ, зарегистрированных в Корейском реестре ОИМ в период 2005–2008 гг. Больных разделили на две группы: получавших и не получавших триметазидин в составе комплексного ведения ОИМ в условиях стационара. Первичными конечными точками были общая смертность (внутрибольничная летальность + смертность на протяжении 12 мес после выписки) и частота значимых кардиальных событий, которые включали случаи повторного инфаркта миокарда, повторного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) для реваскуляризации целевого сосуда и стентирование коронарных артерий. Для статистического анализа использовали модель пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. По исходным клиническим и ангиографическим характеристикам группы триметазидина и контроля в целом были сопоставимы, за исключением тромболизиса перед ЧКВ, типу и длине стента. На протяжении 12 мес относительный риск смерти от всех причин снизился на 59% (частота событий 2,3 vs 6,4%; отношение шансов 0,41; 95% доверительный интервал 0,18–0,97; $p=0,042$), а относительный риск значимых кардиальных событий — на 76% (частота событий 2,3 vs 9,5%; отношение шансов 0,24; 95% доверительный интервал 0,10–0,56; $p=0,001$) в группе триметазидина по сравнению с группой контроля.

Выводы. У пациентов с ОИМ триметазидин значительно улучшает клинические исходы, что проявляется в снижении общей смертности и частоты значимых кардиальных событий на протяжении 12 мес после выписки.

Kim J.S., Kim C.H., Chun K.J. et al. Effects of trimetazidine in patients with acute myocardial infarction: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. Clin Res Cardiol. 2013 Dec; 102 (12): 915-922

Влияние терапии триметазидином на функцию левого желудочка и плазменные уровни мозгового натрийуретического пептида у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, подвергнувшихся чрескожному коронарному вмешательству

Цель исследования — изучить влияние пероральной терапии триметазидином, назначаемым до и после ЧКВ, на ближайшие показатели функции ЛЖ и уровни мозгового натрийуретического пептида (BNP) в плазме у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST), подвергающихся ЧКВ.

Методы. Участие приняли 45 больных с диагнозом ИМбпST, которым планировалось проведение ЧКВ. Больных рандомизировали в две группы. Пациенты 1-й группы ($n=22$) получали стандартную терапию + триметазидин 60 мг непосредственно перед ЧКВ; после интервенционной процедуры лечение триметазидином продолжали в течение месяца. Пациентам 2-й группы ($n=23$) триметазидин не назначали. Перед проведением ЧКВ, а также в 1-й и 30-й день после ЧКВ выполняли эхокардиографию и определяли уровни BNP в плазме.

Результаты. Индекс функции миокарда (MPI) в группе триметазидина был значительно лучше, чем в контрольной ($p=0,02$). К 30-му дню уровни BNP значительно снизились в обеих группах, однако это снижение было достоверно более выраженным у пациентов, получавших триметазидин ($p<0,01$). Снижение конечно-диастолического объема ЛЖ также отмечалось в обеих группах; тем не менее данный показатель сильнее уменьшался в группе триметазидина ($p=0,01$).

Выводы. У пациентов с ИМбпST триметазидин, назначаемый непосредственно перед ЧКВ и затем на протяжении 30 дней после вмешательства, значительно улучшает MPI, конечно-диастолический объем и уровни BNP.

Demirelli S., Karakelleoglu S., G?ndogdu F. et al. The Impact of Trimetazidine Treatment on Left Ventricular Functions and Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels in Patients with Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Korean Circ J. 2013 Jul; 43(7): 462-7

Подготовил **Алексей Терещенко**

ДІОКОР 80

ДІОКОР 160



Валсартан 80мг + ГХТ 12.5мг



Валсартан 160мг + ГХТ 12.5мг



✓ **Ефективність у 87%
пацієнтів¹**

3 турботою про співвітчизника



ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату ДІОКОР 80 ДІОКОР 160. Склад: діючі речовини: валсартан, гідрохлортіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлортіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлортіазиду (Діокор 160); Показання. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, для яких неефективна монотерапія. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонаміду. Тяжкі порушення функції печінки, білірний цироз і холестази. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв), інурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія. Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза препарату – 1 таблетка 80 мг/12,5 мг (Діокор 80) 1 раз на добу. При недостатньому зниженні артеріального тиску через 3-4 тижні лікування рекомендується розглянути можливість продовження лікування з дозуванням 1 таблетка 160 мг/12,5 мг (Діокор 160) 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 320 мг/25 мг. Побічні реакції. Побічні реакції мають у цілому слабо виражений та перехідний характер. Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування антигоністів ангіотензину II не рекомендується протягом I триместру вагітності та протипоказано протягом II та III триместрів. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами Категорія відпуску. За рецептом.

1. Abts M., et al. The MACHT Observational Study