



№ 1 (32)
лютий 2014 р.
20 000 примірників
Передплатний індекс 37639

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

www.health-ua.com

Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



Академик НАМН України

Владимир Коваленко

Итоги 2013 года
в кардиологии
и ревматологии:

Читайте на сторінці 10



Доктор медицинских наук,
профессор
Леонид Воронков

Результаты некоторых
международных исследований,
выполненных в 2013
году в области сердечной
недостаточности

Читайте на сторінці 11



Доктор медицинских наук,
профессор
Виктор Бильченко

Кардиогенная деменция

Читайте на сторінці 7



Доктор медицинских наук,
профессор
Олег Сычев

Практические аспекты
применения новых
пероральных антикоагулянтов

Читайте на сторінці 25



Доктор медичних наук,
профессор
Олег Борткевич

Ревматичні синдроми
як коморбідний прояв
онкологічної патології

Читайте на сторінці 65

ТРИТАЦЕ[®]

Раміприл



❖ **Тритаце[®]** — забезпечує контроль АТ протягом 24 годин*

❖ **Тритаце[®]** — доведене зниження ризику розвитку
серцево-судинних ускладнень^{1,2,3}

❖ **Тритаце[®]** — широкий спектр затверджених показань*



ТРИТАЦЕ[®] (раміприл)
Клінічні характеристики.

Показання. Лікування артеріальної гіпертензії.

Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та смертності у пацієнтів з:

- вираженим серцево-судинним захворюванням (істеротром-ботичного генезу (нааяність в анамнезі ішемічної хвороби серця або інсульту чи захворювання периферичних судин);
- діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику (див. розділ «Фармакологічні властивості»);

Лікування захворювання нирок:

- початкова клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії;
- виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії, у пацієнтів, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику (див. розділ «Фармакологічні властивості»);
- виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії ≥ 3 г/на добу (див. розділ «Фармакологічні властивості»);

Лікування серцевої недостатності, яка супроводжується клінічними проявами.

Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення смертності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату, чи до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворювального ферменту) (див. розділ «Склад»).

Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного чи раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II). Значний двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії за наявності єдиної функціонуючої нирки. Період вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності та годування груддю»). Раміприл не слід застосовувати пацієнтам із артеріальною гіпертензією або гемодинамічно нестабільними станами.

Побічні реакції. Профіль безпеки препарату Тритаце[®] містить дані про постійний кашель та реакції, спричинені артеріальною гіпертензією. До серйозних побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк, гіперкаліємія, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

Регістраційне посвідчення: UA/9141/01/02, UA/9141/01/03. Наказ МОЗ № 801 від 13.09.2013.

ТРИТАЦЕ ПЛЮС[®] (5 мг раміприлу/12,5 мг гідрохлортиазиду)
Клінічні характеристики.

Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Застосування цієї фіксованої комбінації показано пацієнтам, у яких артеріальний тиск не контролюється належним чином при монотерапії раміприлом або гідрохлортиазидом.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини раміприлу або до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворювального ферменту), гідрохлортиазиду, інших тiazидних діуретиків, сульфонамідів або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату (див. розділ «Склад»). Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного чи раніше перенесеного на тлі застосування

інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II). Застосування методів екстракорпоральної терапії, в результаті чого відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Значний двосторонній стеноз ниркових артерій або односторонній стеноз ниркової артерії за наявності єдиної функціонуючої нирки.

Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв.) у пацієнтів, яким не проводиться гемодіаліз.

Клінічно значущі порушення електролітного балансу, перебіг яких може погіршуватися під час лікування препаратом (див. розділ «Особливості застосування»).

Тяжке порушення функції печінки, печінкова енцефалопатія.

Побічні реакції. Профіль безпеки препарату раміприл + гідрохлортиазид містить дані про побічні ефекти, які виникають внаслідок артеріальної гіпертензії та/або зменшення ОЦК внаслідок збільшення діурезу. Діюча речовина раміприл може спричинити постійний кашель, тоді як діюча речовина гідрохлортиазид може порушувати метаболізм глюкози, жирів та сечової кислоти. Обидві речовини мають необоротну дію на рівень калію у плазмі крові. До тяжких побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк або анафілактоїдні реакції, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

Регістраційне посвідчення: UA/10164/01/01, UA/10165/01/01. Наказ МОЗ № 799 від 03.11.2009, зміни затверджено наказом МОЗ № 905 від 15.12.2011.

* Інструкція для медичного застосування препарату Тритаце[®]. Наказ МОЗ України № 801 від 13.09.2013. Р.П. UA/9141/01/02, UA/9141/01/03. Інструкція для медичного застосування препарату Тритаце плюс[®]. Наказ МОЗ України № 799 від 03.11.2009, зміни внесені до наказу МОЗ України № 905 від 15.12.2011. Р.П. UA/10164/01/01, UA/10165/01/01.

¹ Yusuf S et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N. Engl J Med. 2000; 342 (3): 145–153.

² Hope/Hope too study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and diabetes. Results of the Hope study extension. Circulation 2005; 112: 1339–1346.

³ The HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000; 355: 253–259.

Інформація про лікарський засіб призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

Інформація подана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жиянська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.
www.sanofi.ua

SANOFI

Кордарон®

аміодарон



ЗАДАЄ РИТМ

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ¹



Профілактика рецидивів:

- шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару при наявності постійного контролю за станом пацієнта;
- симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;
- суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у тих випадках, коли інші препарати не мають терапевтичного ефекту або протипоказані;
- фібриляції шлуночків.

Показання до застосування.

Профілактика рецидивів:

- шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару при наявності постійного контролю за станом пацієнта;
- симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;
- суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у тих випадках, коли інші препарати не мають терапевтичного ефекту або протипоказані;
- фібриляції шлуночків.

Лікування суправентрикулярної тахікардії: уповільнення або зменшення фібриляції або тріпотіння передсердь. Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка.

Спосіб застосування та дози. Початок лікування. Звичайна рекомендована доза для дорослих становить по 200 мг 3 рази на добу впродовж 8–10 днів. У деяких випадках на початку лікування можуть застосовуватися вищі дози (4–5 таблеток на добу), які приймають впродовж нетривалого періоду часу та під електрокардіографічним контролем. *Підтримуюче лікування.* Слід застосовувати мінімально ефективну дозу. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих може становити від ½ таблетки на добу (1 таблетка кожні два дні) до 2 таблеток на добу. **Протипоказання.** Синусова брадикардія та синоатріальна блокада серця за відсутності корекції штучним водієм ритму серця (кардіостимулятором). Синдром слабкості синусового вузла за відсутності корекції штучним водієм ритму серця (ризик зупинки синусового вузла). Порушення провідності високого ступеня за відсутності корекції штучним водієм ритму. Гіпертиреоз, оскільки можливе погіршення його перебігу при застосуванні аміодарону. Відомі реакції підвищеної чутливості до йоду, аміодарону або до будь-якого компонента препарату. Вагітність. Період годування груддю. Діти (контрольовані клінічні дослідження із вивчення безпеки та ефективності застосування аміодарону у дітей не проводилися). **Побічні дії.** Ушкодження зору, ушкодження шкіри, гіпотиреоз, гіпертиреоз, пневмопатії, тремор та інші екстрапірамідні розлади, гостре та хронічне ушкодження печінки, шлунково-кишкові розлади та ін.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Кордарон®.

Р.П. МОЗ України № UA/3683/02/01/ від 23.11.2012. Інструкція для медичного застосування препарату Кордарон®. Наказ МОЗ України № 945 від 23.11.2012.

Р.П. МОЗ України № UA/3683/01/01/ від 30.03.2010. Інструкція для медичного застосування препарату Кордарон®. Наказ МОЗ України № 266 від 30.03.2010.

Відпускається за рецептом. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, призначена для розповсюдження на науковопрактичних конференціях.

Інформація подана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Зберігати в недоступному для дітей місці. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, вул. Жилинська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua



Фелодип

Селективний антагоніст кальцію
з переважною дією на судини



Діюча речовина: felodipine; 1 таблетка містить 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг фелодипіну; **допоміжні речовини.** **Форма випуску.** Таблетки з модифікованим вивільненням. **Фармакотерапевтична група.** Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини. Код АТС C08C A02. **Показання до застосування.** Есенціальна гіпертензія. Профілактичне лікування хронічної стабільної стенокардії. **Спосіб застосування та дози.** *Артеріальна гіпертензія. Дорослі* (у тому числі пацієнти літнього віку): режим дозування завжди визначається індивідуально. Терапія починається з дози 5 мг 1 раз на день. У разі необхідності дозу можна збільшити чи додати інший антигіпертензивний препарат. Як правило, підтримуюча доза становить 5–10 мг 1 раз на день. *Для осіб літнього віку* початкова доза в 2,5 мг 1 раз на день може бути достатньою. *Стенокардія.* Режим дозування завжди визначається індивідуально. Терапія починається з дози 5 мг 1 раз на день. У разі необхідності цю дозу можна збільшити до 10 мг 1 раз на день. Максимальна доза становить 20 мг на добу. У пацієнтів з порушенням функції нирок зміни фармакокінетики незначні, тому корекція дози не потрібна. Пацієнтам з артеріальною гіпертензією та стенокардією з тяжкими порушеннями функції печінки терапевтичну дозу Фелодипу необхідно зменшити (рекомендована початкова доза 2,5 мг на день). Препарат краще приймати вранці, перед їжею або після легкого сніданку. Таблетки не можна розжовувати, ділити чи роздавлювати. Таблетки необхідно ковтати цілими і випити 0,5 склянки води. **Побічні реакції.** Може спричиняти почервоніння обличчя, головний біль, відчуття серцебиття, запаморочення і втомлюваність, набряки у ділянці щиколоток, які є наслідком прекапілярної вазодилатації, а не схильністю до затримання рідини в організмі. У пацієнтів із запаленням ясен чи з періодонтитом може виникнути абсцес ясен. Як і при застосуванні інших дигідропіридинів, у рідких випадках спостерігалися погіршення проявів стенокардії, в основному на початку лікування та ін. **Фармакологічні властивості.** Фелодип – вазоселективний блокатор кальцевих каналів з переважною дією на судини на зразок дигідропіридину, що знижує артеріальний тиск шляхом зменшення периферичного судинного опору. У терапевтичних дозах фелодипін вибірково впливає на гладкі м'язи артерій, не здійснює безпосереднього впливу на скоротність міокарда і проведення імпульсів через систему транспортування серця. Препарат не впливає на гладкі м'язи вен та адренергічних вазомоторних механізмів, і, відповідно, прийом фелодипіну не пов'язаний з симптомами ортостатичної гіпотензії. Має свій власний помірний натрійуретичний та діуретичний ефект, і, відповідно, не відбувається затримка рідини в організмі. Ефективний при різних ступенях артеріальної гіпертензії. Може використовуватися в якості монотерапії або в комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами. Знижує систолічний та діастолічний артеріальний тиск і його можна призначати у випадку ізолюваної систолічної гіпертензії. Основна фармакодинамічна риса фелодипіну полягає у високому ступені судинної селективності. Міогенно активні гладкі м'язи резистивних артерій особливо чутливі до дії фелодипіну. Фелодипін пригнічує електричну та скоротливу активність гладких м'язів судин, впливаючи на кальцеві канали у клітинній мембрані. Первинний гемодинамічний ефект фелодипіну полягає у зниженні загального периферичного судинного опору, що призводить до зниження артеріального тиску. Цей ефект залежить від дози. Зниження артеріального тиску спостерігається через 2 год після однократного прийому і триває щонайменше 24 год, а співвідношення T/P (trough/peak – співвідношення кінцевого і пікового ефекту) досягає величин значно вищих, ніж 50%. Існує позитивне співвідношення між концентрацією препарату у плазмі, рівнем зниження периферичного судинного опору і зниженням артеріального тиску. У терапевтичних дозах фелодипін не впливає на скоротливість серця, атріовентрикулярну провідність та рефрактерний період атріовентрикулярного вузла. Позитивно впливає на функцію лівого шлуночка, що підтверджується вимірюваннями фракції викиду і систолічного об'єму у пацієнтів з серцевою недостатністю. **Умови відпуску.** За рецептом. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °C у сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Термін придатності.** 4 роки. **Р.П. МОЗ України:** №UA/4378/01/01, №UA/4378/01/02, №UA/4378/01/03 від 14.02.2011. **Виробник:** Тева Чех Індастріз с.р.о., Чеська Республіка. Інформація про лікарський засіб. Характеристики та лікувальні властивості лікарського засобу. Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Затверджено: лютий, 2014 р. ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»: бул. Дружби Народів, 19, 5-й поверх, м. Київ, 01042, тел. +38 044 594 70 80 • www.teva.ua



Европейское качество препаратов КРКА —
оптимальный выбор для Ваших пациентов ⁽¹⁾

Вальсакор®
валсартан

**Валсартан на 45% снижает риск
сердечно-сосудистых событий
у пациентов высокого риска ⁽²⁾**

Показания:

- Артериальная гипертензия
- Сердечная недостаточность
- Недавно перенесенный инфаркт миокарда



Вальсакор®. Состав. Вальсакор (валсартан) 80 мг, 160 мг, 320 мг № 28; Вальсакор Н, Вальсакор HD (валсартан + гидрохлоротиазид) 80/12,5 мг, 160/12,5 мг, 320/12,5 мг, 160/25 мг, 320/25 мг № 28. **Фармакотерапевтическая группа.** Простые препараты антагонистов ангиотензина II. АТС C09C. Антагонисты ангиотензина II и диуретики. АТС C09D. **Показания.** Артериальная гипертензия (АГ). Лечение АГ у взрослых и детей от 6 до 18 лет. Постинфарктное состояние. Лечение клинически стабильных пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью или асимптоматической систолической дисфункцией левого желудочка после недавно перенесенного (12 часов — 10 дней) инфаркта миокарда; сердечная недостаточность. Лечение симптоматической сердечной недостаточности, когда нельзя применять ИАПФ, или как дополнительная терапия к приему ИАПФ, когда нельзя применять бета-блокаторы; АГ у пациентов, давление которых не регулируется монотерапией (для препаратов Вальсакор Н и Вальсакор HD). **Побочные реакции.** Снижение гемоглобина, снижение гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения, повышенная чувствительность, включая сыровоточную реакцию, повышение калия в сыворотке крови, гипонатриемия, головокружение, постуральное головокружение, потеря сознания, головная боль, бессонница, снижение либидо, вертиго, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, сердечная недостаточность, васкулит, кашель, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции, боль в животе, тошнота, диарея, повышение уровня печеночных проб, включая повышение билирубина в сыворотке крови, ангионевротический отек, сыпь, зуд, миалгия, артралгия, почечная недостаточность и нарушение функции почек, острая почечная недостаточность, повышение креатинина в сыворотке крови, повышение азота мочевины в крови, астения, повышенная утомляемость. **Фармакологические свойства.** Валсартан является пероральным активным и специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II. Он действует избирательно на подтип рецепторов AT₁, отвечающих за известные эффекты ангиотензина II. Применение валсартана у пациентов с АГ приводило к снижению артериального давления без влияния на частоту пульса. В комбинации с гидрохлоротиазидом достигается значительное дополнительное снижение артериального давления. **Категория отпуска.** По рецепту. Информация о лекарственном средстве для использования в профессиональной деятельности медицинскими и фармацевтическими работниками. Полная информация о лекарственном средстве содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Р. с.: № UA/6227/01/01-03 от 16.04.2007; № UA/9450/01/01-02, № UA/9451/01/01 от 17.03.2009.

Лориста®
лозартан

**Доказанное снижение артериального
давления и снижение содержания мочевой
кислоты у пациентов с АГ в исследовании
LAURA ⁽³⁾**

Показания:

- Артериальная гипертензия у взрослых и детей старше 6 лет
- Лечение заболеваний почек у пациентов с АГ и СД 2-го типа
- Сердечная недостаточность
- Снижение развития инсульта у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка



Лориста. Состав. Лориста (лозартан) 50 мг № 30, № 60, № 90, 100 мг № 30; Лориста Н (лозартан 50 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг) № 30, № 60, № 90; Лориста Н 100 (лозартан 100 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг) № 30; Лориста HD (лозартан 100 мг + гидрохлоротиазид 25 мг) № 30. **Фармакотерапевтическая группа.** Простые препараты антагонистов ангиотензина II. АТС C09C. Антагонисты ангиотензина II и диуретики. АТС C09D. **Побочные реакции.** Часто — головная боль, головокружение; бессонница; кашель, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, синусит, нарушения со стороны синусовых пазух; абдоминальная боль, тошнота, диарея, диспепсия; мышечные судороги, боль в спине, боль в ногах, миалгия; астения, усталость, боль в грудной клетке; нечасто — анемия, пурпура Геноха-Шенлейна, экхимоз, гемолитическая анемия; нервность, парестезия, периферическая невропатия, тремор, мигрень, потеря сознания; затуманенное зрение, жжение/покалывание в глазах, конъюнктивит, снижение зрительной активности; вертиго, звон в ушах; артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, стерильная лейкоцитозия, стенокардия, АВ-блокада II степени, инсульт, инфаркт миокарда, тахикардия, аритмии (фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), васкулит; алоpecia, дерматит, сухость кожи, эритема, покраснение, фотосенсибилизация, зуд, сыпь, крапивница, повышенное потоотделение; ноктурия, частое мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей; снижение либидо, импотенция; ощущение страха, тревожное расстройство, паническое расстройство, спутанность сознания, депрессия, аномальные сновидения, нарушение сна, сонливость, нарушение памяти; фарингальный дискомфорт, фарингит, ларингит, одышка, бронхит, носовое кровотечение, ринит, заложенность дыхательных путей; запор, зубная боль, сухость во рту, метеоризм, гастрит, рвота, анорексия; боль в руках, отек суставов, боль в коленях, боль в скелетно-мышечном аппарате, боль в плечах, тугоподвижность, артралгия, артрит, коксалгия, фибромиалгия, слабость мышц; отек лица, лихорадка; гиперкалиемия, незначительное снижение гематокрита и гемоглобина; незначительное снижение уровня мочевины и креатинина в сыворотке; редко — анафилактические реакции, ангионевротический отек, крапивница. **Фармакологические свойства.** Лозартан — синтетический антагонист рецепторов ангиотензина II для перорального применения. Он селективно связывается с рецептором AT₁, блокирует все воздействия ангиотензина II, независимо от источника или пути синтеза, и приводит к снижению артериального давления. В комбинации с гидрохлоротиазидом достигается значительное дополнительное снижение артериального давления. **Категория отпуска.** По рецепту. Информация о лекарственном средстве для использования в профессиональной деятельности медицинскими и фармацевтическими работниками. Распространяется на специализированных семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Полная информация о лекарственном средстве приведена в инструкции по медицинскому применению препарата. Р. с.: № UA/5516/01/01-04 от 25.01.2012; № UA/6454/01/01-02, № UA/12084/01/01 от 30.05.2012.

1. IMS, Medcube, Pharmexpert, Pharmstandart, Pharmazoom 2011.

2. Sawada T, Yamada H, Dahlöf B, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART study. European Heart Journal 2009, 30 (20): 2461–2469.

3. Свищенко Е. П., Безродная Л. В. Блокаторы рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии. — Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2012.

ООО «КРКА Украина», 01015, г. Киев, п/я 42, ул. Старонаводницкая, 13, оф. 127, тел.: (044) 354-26-68, факс: (044) 354-26-67, e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua



Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления,
последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели —
созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.

Сложные вопросы лечения пациентов с сердечной недостаточностью

Поиск истины важнее, чем обладание истиной.
А. Эйнштейн

24 сентября в Киевском городском центре сердца состоялась конференция, посвященная различным аспектам лечения сердечной недостаточности. В ходе заседания был рассмотрен важный практический вопрос о целесообразности замены сартанов на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), развившейся на фоне артериальной гипертензии (АГ), и представлены две противоположные точки зрения.



Руководитель отдела сердечной недостаточности НИЦ «Институт кардиологии им Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков отметил, что у практических врачей достаточно часто возникает вопрос: следует ли заменять сартан на ингибитор АПФ у пациентов с АГ и развившейся дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) сердца или СН. Рассматривая этот вопрос, следует учитывать, что выбор терапии во многом зависит от стадии сердечно-сосудистого (СС) континуума и развития хронической СН (ХСН). Кроме того, необходимо помнить, что ХСН на фоне АГ формируется двумя путями: один предполагает развитие инфаркта миокарда на фоне коронарного атеросклероза, постинфарктного ремоделирования сердца и дилатации ЛЖ, а другой приводит к ремоделированию через длительно существующую гиперфункцию и гипертрофию ЛЖ. Таким образом, при выборе препаратов для лечения пациентов с СН, развившейся на фоне АГ, следует принимать во внимание данные о том, на какие механизмы ремоделирования сердца они влияют в большей степени.

Для сартанов и ингибиторов АПФ являются доказанными способностью влиять на механизмы, приводящие к развитию СН на фоне АГ, и эффективность в снижении риска развития СН. Что касается уже развившегося заболевания, то в руководстве Европейского общества кардиологов (2012) сартаны рекомендованы пациентам с симптомной ХСН (классы по NYHA II-IV) и фракцией выброса (ФВ) $\leq 40\%$ в случае непереносимости ими ингибиторов АПФ из-за кашля либо в комбинации с ингибиторами АПФ в случае непереносимости антагонистов минералкортикоидных рецепторов (АМР). Эти рекомендации основаны на результатах исследований ELITE II, ValHeFT и CHARM, в которых изучалась прогнозирующая эффективность лосартана, валсартана и кандесартана у пациентов с ХСН. В исследовании ELITE II лосартан продемонстрировал сопоставимые с каптоприлом результаты в снижении риска смерти от всех причин, внезапной и СС-смерти при систолической ХСН. По результатам исследований ValHeFT (пациенты со сниженной ФВ), CHARM-Added и CHARM-Alternative (пациенты с ХСН и сниженной ФВ) было достигнуто снижение уровня конечной точки, включавшей риск СС-смерти или госпитализацию; при этом в исследованиях ValHeFT и CHARM-Added сартаны добавляли к стандартной терапии СН, в которую входили в большинстве случаев ингибиторы АПФ. Результаты исследования CHARM-Alternative и соответствующего субисследования ValHeFT продемонстрировали, что назначение сартана вместо ингибиторов АПФ у пациентов с систолической ХСН сопровождается улучшением показателей их клинического прогноза в сравнении с приемом плацебо, что сопоставимо с улучшением прогноза у этой же когорты больных на фоне применения ингибиторов АПФ в сравнении с приемом плацебо.

Немаловажно, что вышеуказанные доказательства прогнозирующего эффекта сартанов при систолической ХСН были получены для категории пациентов, которые изначально не переносили ингибиторы АПФ, вследствие возникновения кашля или ангионевротического отека.

Помимо торможения побочных явлений ангиотензина II за счет угнетения его образования ингибиторы АПФ оказывают такие важные эффекты: повышают действие брадикинина, предотвращая его распад, усиливают индуцированный брадикинином синтез, а также синтез вазодилаторных простагландинов и оксида азота. Это обеспечивает вазодилатирующее, вазопротекторное и антитромботическое

действие. Известно, что функция эндотелия сосудов является мощным предиктором прогноза выживаемости при ХСН, а наличие у ингибиторов АПФ брадикининового механизма действия, обеспечивающего ее улучшение и, как следствие, торможение процессов ремоделирования сердца, является важным дополнительным фактором в пользу скрупулезного выполнения действующих рекомендаций по терапии систолической ХСН, предусматривающих использование ингибиторов АПФ как блокаторов РАС, т.е. в качестве препаратов первой линии у данной категории пациентов.



Профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последилового образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Олег Иосифович Жаринов обосновал противоположную точку зрения, отметив, что на сегодня имеется достаточно большое количество аргументов в пользу продолжения

лечения пациентов с АГ и СН сартанами.

Рассматривая целесообразность замены сартана на ингибитор АПФ у пациентов с СН, развившейся на фоне АГ, необходимо в первую очередь ответить на три вопроса.

1. Почему у пациента, лечившегося сартаном, возникла систолическая дисфункция ЛЖ — вследствие неэффективного контроля АГ или возникновения инфаркта миокарда?
2. Принимал ли больной адекватную дозу сартана и целесообразно ли ее увеличение?
3. Имеются ли веские основания для отказа от использования сартанов у пациентов с сочетанием АГ и СН?

Безусловно, эффективность сартанов в профилактике СН во многом зависит от того, насколько хорошо больные отвечают на терапию с точки зрения снижения артериального давления. Однако результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что помимо механизма, связанного с антигипертензивным действием, существуют другие, также влияющие на эффективность в предупреждении СН. Так, результаты международного рандомизированного двойного слепого исследования VALUE, в которое были включены свыше 15 тыс. пациентов с АГ и факторами СС-риска, продемонстрировали, что валсартан обеспечивает более выраженное уменьшение частоты госпитализаций, обусловленных СН, по сравнению с таковыми показателями антагониста кальция амлодипина при сопоставимом снижении уровня артериального давления в обеих группах (рис. 1).

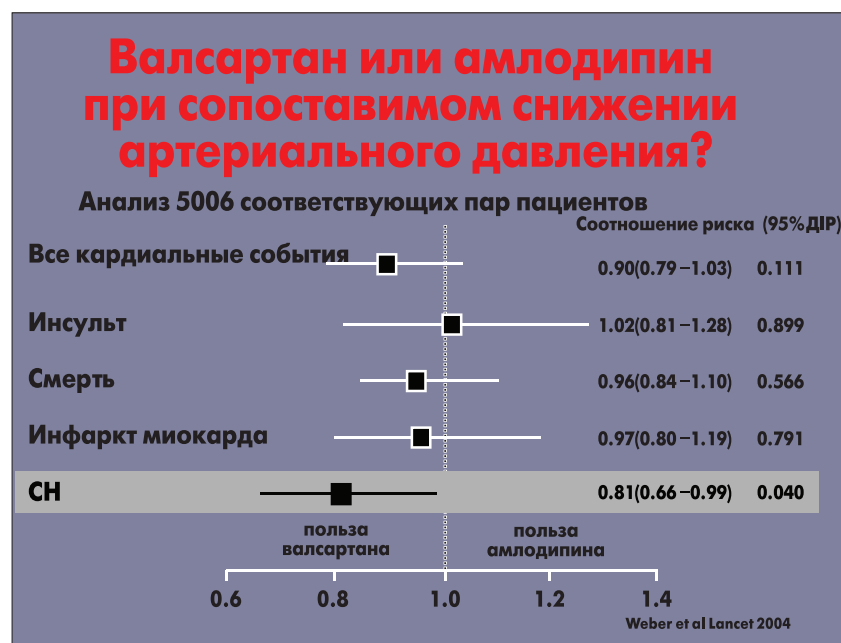


Рис. 1. Результаты исследования VALUE

Что касается результатов исследований с использованием сартанов в лечении ХСН, то их проведение началось в период, когда применение ингибиторов АПФ уже было официально рекомендовано в качестве стандарта терапии данного заболевания. В связи с этим крайне затруднительным является изучение действия сартанов у пациентов с СН, которым ранее не назначали бы ингибиторы АПФ. В исследовании VALIANT валсартан и каптоприл одновременно назначали больным, перенесшим инфаркт миокарда (1-10-е сутки), осложненный систолической дисфункцией ЛЖ. В этом исследовании валсартан в дозе 320 мг/сут обеспечил сопоставимое с каптоприлом снижение риска общей и СС-смертности, частоты развития повторного инфаркта миокарда или развития ХСН.

Следует отметить, что валсартан в исследовании VALIANT использовали в максимальной дозе, что очень важно, поскольку именно высокие дозы сартанов обеспечивают профилактический эффект в отношении развития и декомпенсаций СН. Применение недостаточной высокой дозы препарата является возможной причиной того, что лосартан (в дозе 50 мг/сут) в исследовании OPTIMAAL оказался менее эффективным по сравнению с каптоприлом в снижении риска СС-смерти у пациентов с ХСН. В более позднем исследовании NEAAL для лечения пациентов с СН и сниженной ФВ лосартан использовали в дозе 150 мг/сут. Прием такой высокой дозы препарата оказался более эффективным (но все же менее безопасным) по сравнению с его применением в дозе 50 мг/сут в отношении снижения частоты комбинированной конечной точки — смерти от всех причин и госпитализации по поводу СН. Таким образом, назначение пациентам с СН сартанов в дозах, иногда превышающих таковые для терапии АГ, может улучшать результаты лечения.

Если рассматривать вопрос о целесообразности продолжения применения сартанов с точки зрения современных рекомендаций по терапии АГ, нужно учитывать, что дополнительными показаниями для их применения у пациентов с неконтролируемой АГ являются сопутствующий инфаркт миокарда либо наличие ХСН. Кроме того, сартаны показаны при субклинических поражениях органов-мишеней, среди которых гипертрофия ЛЖ, возникновение которой является одним из этапов, предшествующих постепенному развитию СН. Наличие в перечне показаний таких состояний и заболеваний, как дисфункция почек, микроальбуминурия, протеинурия, персистирующая фибрилляция предсердий, метаболический синдром и сахарный диабет, свидетельствует о том, что позиции сартанов в настоящее время не уступают таковым ингибиторов АПФ. Данные исследований, проведенных за последнее десятилетие, отражены в европейских рекомендациях по лечению АГ 2013 года. Вопрос о том, что сартаны якобы повышают риск развития инфаркта миокарда, на сегодня является закрытым — это подтверждают результаты ряда метаанализов, свидетельствующие о том, что сартаны не повлияли на вероятность возникновения коронарных событий (R. Tsuyuki, M. McDonald, 2006).

С учетом современных руководств по лечению СН пациенты с АГ и СН должны обязательно получать базовую терапию ИАПФ или БРА, β -адреноблокаторами (БАБ) и АМР. Основания для отказа от терапии сартанами при возникновении СН или систолической дисфункции (особенно при постепенном ее развитии) у пациентов с АГ на сегодня отсутствуют, и в такой ситуации врач в первую очередь должен рассмотреть возможность увеличения дозы сартана, но не его отмену. Замена сартана на ингибитор АПФ может быть оправдана только в случаях недостаточного антигипертензивного эффекта на фоне применения его в адекватной дозе. Выбор же сартана для лечения пациентов с АГ и СН следует осуществлять с учетом данных клинических исследований в области терапии СН. Эффективность в лечении пациентов с ХСН доказана для валсартана, лосартана и кандесартана. Наиболее широко применяемым в клинической практике в настоящее время является валсартан¹.

¹ В Украине зарегистрирован генерический препарат валсартана — Вальсакор производства компании KRKA.

Продолжение на стр. 6.

Сложные вопросы лечения пациентов с сердечной недостаточностью

Продолжение. Начало на стр. 5.

Разбор данных доказательной медицины в области лечения ХСН был продолжен при обсуждении вопроса, можно ли определить уровень целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с СН и постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП).

Профессор О.И. Жаринов отметил, что убедительные данные доказательной медицины, свидетельствующие о пользе снижения ЧСС <70 уд/мин, получены только для лиц с СН и синусовым ритмом, однако их нельзя экстраполировать на больных с постоянной формой ФП, у которых часто выявляется СН и выше риск тромбэмболических осложнений.

Контроль ЧСС у пациентов с СН и постоянной формой ФП оправдан как метод, способствующий снижению выраженности симптомов и риска развития тахикардиомиопатии. Известно, что эффективность контроля ЧСС позволяет прогнозировать влияние лечения на исходы заболевания и выживаемость больных СН, т. е. при лучшем контроле ЧСС можно ожидать более благоприятного прогноза. Однако метод контроля ЧСС имеет ряд ограничений и недостатков, таких как сохранение аритмий, клинических симптомов; высокий риск развития побочных эффектов ЧСС-урежающих препаратов при интенсивном контроле; увеличение стоимости лечения при использовании высоких доз лекарственных средств. Кроме того, данные клинических исследований не позволяют сделать однозначный вывод о пользе интенсивного контроля ЧСС у пациентов с СН и постоянной формой ФП. Результаты исследования AF-SHF, в котором проводили сравнительную оценку двух стратегий ведения таких больных — интенсивного контроля ритма и интенсивного контроля ЧСС (<80 уд/мин), — продемонстрировали отсутствие достоверной разницы в отношении выживаемости, частоты инсультов, декомпенсаций СН.

В одном из наиболее авторитетных исследований в области лечения ФП RACE II проводили сравнительную оценку эффективности двух стратегий контроля ЧСС: мягкой, при которой достигали уменьшения ЧСС до <110 уд/мин в покое, и жесткой, целью которого являлось снижение до <80 уд/мин в покое и <110 уд/мин при умеренной физической нагрузке. Установлено, что в группе жесткого контроля целевой уровень ЧСС достигался значительно реже по сравнению с таковым в группе мягкого контроля. Частота визитов пациентов к врачам, которая отражает количество проблем, возникающих в процессе лечения, была почти в 10 раз больше в группе интенсивного контроля ЧСС, также в ней отмечена тенденция к увеличению частоты СС-осложнений. Интересно, что ретроспективный анализ подгруппы пациентов с легким течением ФП (предположительно у большинства из них отсутствовала СН) показал, что частота СС-осложнений была сопоставимой при обеих стратегиях контроля ЧСС, тогда как у больных с более тяжелой ФП (не исключено, что у многих из них была СН) и большим количеством факторов риска интенсивный контроль ЧСС приводил к существенному увеличению СС-событий по сравнению с использованием стратегии мягкого контроля. Эти результаты наглядно демонстрируют риски, с которыми сопряжен бескомпромиссный, без учета состояния пациентов с сочетанием СН и ФП, выбор стратегии жесткого контроля ЧСС, и свидетельствуют о необходимости применения индивидуализированной тактики контроля у таких больных.

Еще одним аргументом в защиту идеи индивидуализированного контроля ЧСС у пациентов с СН и ФП являются результаты ретроспективного анализа данных исследования AFFIRM, свидетельствующие о том, что показатели частоты СС-осложнений у лиц с ФП, у которых были достигнуты разные уровни ЧСС (70–148 уд/мин),

существенно не отличались. Таким образом, мы не можем формально подходить к решению вопроса, к какой ЧСС следует стремиться у пациентов с СН и постоянной формой ФП, так как это зависит от многих факторов, клинической ситуации и реального ответа на лечение.

Обсуждая вопросы контроля ЧСС у больных с СН и ФП, нельзя не остановиться на методах, с помощью которых можно осуществлять эту стратегию. В исследованиях, посвященных проблемам лечения ФП, доказано, что в данной ситуации основными лекарственными средствами являются БАБ и дигоксин, причем контроль ЧСС лучше всего достигается при их одновременном использовании.

Сегодня выбор лекарственного средства первой линии терапии для контроля ЧСС у пациентов с ФП осуществляется с учетом образа их жизни (активного или пассивного), сопутствующих заболеваний и других факторов в соответствии с определенным алгоритмом (рис. 2). Основные критерии выбора препарата при сочетании СН и ФП представлены в таблице.

Таблица. Критерии выбора препарата при сочетании СН и ФП	
Сердечные гликозиды:	БАБ:
• гипотензия	• нормо- или гипертензия
• декомпенсация	• эуволемия;
• без сопутствующих желудочковых нарушений ритма	• сопутствующие желудочковые нарушения ритма
• пассивный образ жизни	• шансы на сохранение синусового ритма
	• активный образ жизни

В недавнем метаанализе четырех клинических исследований с использованием БАБ (CIBIS II — бисопролола, SENIORS — небиволола, MERIT-HF — метопролола, US-Carvedilol — карведилола (M. Rienstra et al., 2013) оценивали влияние этих препаратов на смертность больных с ХСН в зависимости от фонового ритма сердца. Результаты свидетельствовали об эффективности использования указанных лекарственных средств (кроме небиволола) для снижения риска госпитализаций и увеличения выживаемости среди пациентов с СН и синусовым ритмом: уменьшение риска смерти от любых причин на 42% было достигнуто именно за счет этой группы больных. В то же время остается недоказанным наличие достоверного положительного влияния БАБ на эти показатели у пациентов с ФП. У практического врача возникает естественный вопрос: следует ли применять БАБ у больных с постоянной формой ФП? Ответ однозначно положительный, поскольку альтернативы БАБ, в целом улучшающих прогноз у пациентов с СН, на сегодня не существует. При этом следует обратить внимание, что в перечисленных исследованиях уже на первых этапах лечения у больных был достигнут оптимальный уровень ЧСС, после чего добавляли исследуемый препарат из группы БАБ. Возможно, такая особенность протокола исследований БАБ предопределила полученный в итоге результат. Именно достижение снижения ЧСС (преимущественно до начала титрования БАБ) считается главным критерием эффективности препаратов из группы БАБ. В то же время небольшая тахисистолия является важнейшим механизмом компенсации у пациентов с ФП, поэтому к снижению ЧСС у них нужно подходить с учетом индивидуальной переносимости лечения и, в частности, более низких уровней ЧСС.

Еще один аспект, на который следует обратить внимание, — выбор препарата для контроля ЧСС, поскольку представители группы БАБ отличаются по эффективности в отношении улучшения прогноза у больных ХСН. Например, анализ результатов исследования COMET, в котором участвовали пациенты с СН как с синусовым ритмом, так и с ФП, показал, что карведилол имеет преимущества перед метопрололом в отношении улучшения прогноза больных различных категорий (особенно у тяжелых), независимо от эффективности контроля ЧСС. Таким образом, планируя осуществление стратегии контроля ЧСС у пациентов с ФП и СН, помимо таких критериев, как уровень артериального давления, ЧСС и выраженность клинических симптомов, следует принимать во внимание специфическое действие назначаемого препарата.

Профессор О.И. Жаринов высказал мнение, что антиаритмический препарат амиодарон может рассматриваться

сегодня в качестве оптимального средства для рутинного контроля ЧСС при ФП только в отдельных клинических случаях у пациентов с особыми показаниями, в частности при наличии сопутствующих желудочковых нарушений ритма.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

— критерии эффективности контроля ЧСС у пациентов с СН и ФП отличаются от таковых у больных с синусовым ритмом;

— БАБ (в сочетании с дигоксином или без него) являются основой контроля ЧСС при сочетании СН и ФП; продолжение или приостановка сопутствующей терапии дигоксином могут в определенной мере влиять на последующие дозы БАБ;

— в настоящее время точно не определен единый оптимальный уровень ЧСС для пациентов с ФП и СН, хотя можно предположить, что рутинное снижение этого показателя <70 уд/мин не является оптимальной тактикой ведения таких больных в связи с высоким риском развития полных атриовентрикулярных блокад и возникновением необходимости имплантации кардиостимуляторов.

По мнению профессора Л.Г. Воронкова, важность определения целевого уровня ЧСС у пациентов с ХСН и ФП не вызывает сомнений, поскольку это может стать ключом к улучшению прогноза таких пациентов. Необходимо помнить, что результаты ряда исследований в области терапии СН на сегодня утратили актуальность в связи с тем, что в тактике лечения систолической СН на протяжении последних двух десятилетий произошли значительные изменения. Например, показания к применению дигоксина у пациентов с ХСН и синусовым ритмом основаны на результатах post hoc анализа исследования DIG, проведенного в начале 1990-х гг., когда использование БАБ еще не являлось общепринятым стандартом лечения ХСН. Сегодня БАБ рассматриваются как препараты первой линии терапии этого заболевания, кроме того, более широко применяются ингибиторы АПФ, а также внедрен в клиническую практику ингибитор If-тока ивабрадин. Дигоксин же добавляют к терапии как препарат второй линии при непереносимости или наличии противопоказаний к приему БАБ (например, при бронхальной астме) или невозможности их дальнейшего титрования (при артериальной гипотензии). Таким образом, вопрос о целесообразности использования дигоксина для улучшения прогноза пациентов с систолической СН и синусовым ритмом может быть решен лишь путем проведения новых рандомизированных клинических исследований, включающих применение БАБ в качестве современного лечебного стандарта.

Сходная ситуация наблюдается при трактовке результатов исследований CIBIS II, SENIORS и MERIT-HF, которые вошли в вышеупомянутый метаанализ M. Rienstra и соавт. 2013 г. (небольшое исследование US-Carvedilol практически не повлияло на результаты метаанализа). В перечисленных работах большинство пациентов с СН и ФП получали дигоксин на момент назначения БАБ (90% — в CIBIS II, 85% — в MERIT-HF и 75% — в SENIORS). Этим объясняется невысокий исходный уровень ЧСС во всех трех исследованиях (84–88 уд/мин), который после титрования БАБ удалось снизить в среднем на 10 уд/мин. Между тем такой подход не соответствует условиям современной клинической практики, согласно которой стандартным подходом к лечению пациентов с ХСН и ФП является назначение дигоксина лишь в качестве препарата второй линии, присоединяемого к БАБ, если с их помощью не удастся достичь оптимальной частоты желудочковых сокращений.

Таким образом, на основании результатов вышеупомянутого метаанализа можно сделать вывод лишь о том, что у пациентов с систолической ХСН и ФП с исходной ЧСС в пределах 80–90 уд/мин дальнейшее снижение последней на 10 уд/мин не сопровождается улучшением показателей их клинического прогноза. При этом остается неясным, можно ли рассматривать вышеупомянутый диапазон ЧСС в качестве целевого или же следует стремиться к значениям ЧСС ≤70 уд/мин — как у пациентов с систолической ХСН и синусовым ритмом.

Получить ответы на эти вопросы помогут результаты будущих исследований и метаанализов. До этого следует использовать индивидуальный подход при выборе стратегии контроля ЧСС у больных с гемодинамически стабильной систолической ХСН и ФП: правильный выбор препарата в таких ситуациях определяется клиническим искусством врача и индивидуальными особенностями пациента.

Подготовила Наталья Очеретяная



Рис. 2. Выбор препарата для контроля ЧСС при ФП

А.В. Бильченко, д.м.н., профессор, проректор Харьковской медицинской академии последипломного образования

Кардиогенная деменция

По мере увеличения продолжительности жизни и количества лиц пожилого возраста в популяции когнитивные нарушения и деменция становятся все более значимой социальной проблемой. Согласно прогнозам количество больных с деменцией увеличится в течение 10 лет в 2 раза и превысит 80 млн человек в 2040 году.

Когнитивные расстройства представляют собой широкий спектр патологических состояний, который охватывает нарушения ментальных функций различной тяжести — от мягких когнитивных расстройств до деменции, под которой понимают потерю функции мозга и глобальной когнитивной способности, приводящую к утрате возможности выполнять обычные ежедневные задачи. Мягкие когнитивные нарушения служат предиктором развития деменции.

Среди большого количества вариантов когнитивных нарушений и деменции основными формами являются болезнь Альцгеймера (БА) и сосудистая деменция, имеющие различный патогенез. Полагают, что в основе развития БА лежит аккумуляция нейритных бляшек (β-амилоид — Аβ) в нейронах, а сосудистая деменция характеризуется цереброваскулярной патологией — поражениями белого вещества мозга, лакунарными инфарктами и ишемической перивентрикулярной лейкоэнцефалопатией. Однако у больных часто присутствуют оба патологических процесса и параллельно развиваются оба вида деменции, поскольку имеются общие факторы риска, прежде всего у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

При этом наличие факторов кардиоваскулярного риска в среднем возрасте является мощным предиктором развития деменции в течение последующих 10 лет жизни. В связи с этим возникает вопрос не только о возможности восстановления когнитивных функций, но и о способах предотвращения их нарушения. Другими словами, можем ли мы за счет эффективного лечения кардиоваскулярных заболеваний не только продлить жизнь пациента, но и сделать ее полноценной?

Прежде всего речь идет о больных с сердечно-сосудистой патологией, поскольку заболевания сердца приводят к нарушению функций других органов, в том числе мозга. Доказана роль в развитии когнитивных нарушений и деменции не только кардиоваскулярной патологии, но и классических

сердечно-сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, сахарный диабет и курение. В большинстве случаев кардиоваскулярные заболевания, сопровождающиеся снижением сердечного выброса, приводят к развитию когнитивных нарушений и деменции (рис. 1), в частности:

- фибрилляция предсердий;
- пролапс аортального и митрального клапанов;
- АГ;
- гипотензия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- ApoE4 аллель;
- атеросклероз аорты и ее уплотнение.

Другая наиболее распространенная патогенетическая причина развития когнитивных нарушений и кардиогенной деменции — болезнь мелких сосудов головного мозга, чаще всего у пациентов с сахарным диабетом и АГ.

Артериальная гипертензия. В большом количестве крупных эпидемиологических исследований была показана роль АГ в развитии когнитивных нарушений и БА у пожилых лиц (табл.), причем более раннее возникновение АГ в среднем возрасте увеличивает риск развития деменции по сравнению с больными, у которых АГ возникла в пожилом возрасте. Увеличение пульсового давления является независимым фактором риска развития когнитивных нарушений.

В то же время в эпидемиологических исследованиях, прежде всего в Goteborg University, продемонстрировано, что у лиц пожилого возраста с деменцией артериальное давление (АД) в среднем ниже, чем у лиц аналогичного возраста без деменции. Эксперты пришли к выводу, что это снижение АД является вторичным и носит компенсаторный характер.

Полагают, что следующие основные патологические механизмы могут приводить к развитию когнитивных нарушений у больных с АГ:

- изменения давления в церебральных микрососудах обуславливают повреждение эндотелия и гладкомышечных клеток, контролирующих церебральный кровоток;
- развитие хронической гипоперфузии головного мозга приводит к повреждениям белого вещества, определяемым при МРТ;
- кортико-субкортикальные пути могут вовлекаться в развитие когнитивных нарушений у больных с лакунарными инфарктами или накоплением повреждений белого вещества вследствие АГ;
- возможная нейротоксичность в результате увеличения продукции Аβ40 у больных с АГ может ухудшать церебральную перфузию вследствие усиления вазоконстрикции и/или церебральной ангиопатии.

Хроническая гипоперфузия головного мозга в результате увеличения сосудистого сопротивления у пациентов с АГ может быть ключевым фактором в развитии деменции при повышении АД.

В большинстве крупных рандомизированных исследований не удалось показать влияние антигипертензивной терапии на частоту возникновения когнитивных нарушений у больных с АГ. По-видимому, это связано с методологическими проблемами, поскольку требуется длительный период наблюдений за пациентами, а в большинстве исследований их продолжительность не превышает 4-5 лет.

Впервые возможность уменьшать частоту развития деменции у лиц старше 60 лет с изолированной систолической гипертензией с помощью антигипертензивной терапии была продемонстрирована в классическом исследовании Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur). Это исследование остается единственным крупным рандомизированным плацебо-контролируемым испытанием, в котором была четко показана способность антагонистов кальция предотвращать возникновение когнитивных нарушений. В другом крупном исследовании с участием пожилых больных с АГ Hypertension in the very Elderly Trial Cognitive Function Assessment (HYVET-COG) периндоприл не влиял на частоту развития деменции.

Гораздо сложнее оценить влияние антигипертензивной терапии у лиц среднего возраста на частоту возникновения деменции в отдаленном периоде. Ответ на этот вопрос был получен в крупном популяционном исследовании Honolulu Heart Program, в котором осуществлялось наблюдение за когортой 8009 пациентов начиная с 1965 года. Деменция развивалась



А.В. Бильченко

у 27% больных, не принимавших антигипертензивные препараты при уровне АД ≥120 мм рт. ст., что соответствовало 17 дополнительным случаям развития на 1 тыс. человек. Контроль АД в среднем возрасте эффективно уменьшал частоту возникновения деменции (рис. 2).

Еще одно возможное объяснение отсутствия влияния антигипертензивной терапии на развитие деменции в большинстве рандомизированных исследований — это различия в механизмах действия основных классов антигипертензивных препаратов. Метаанализ, включивший 19 рандомизированных исследований с участием 18 515 больных и 11 крупных нерандомизированных исследований с общим количеством участников 831 674 пациента, показал, что применение антигипертензивных препаратов позволяет уменьшить частоту развития когнитивных нарушений и деменции, при этом эффективность сартанов в предотвращении возникновения деменции на 56% превышала таковую диуретиков, на 33% — β-блокаторов и на 63% — ИАПФ при одинаковом снижении АД (рис. 3).

Аналогичные результаты были получены при наблюдении за 819 491 больным из Административной базы данных управления по делам ветеранов США (US Veteran Affairs). В качестве референтного препарата использовался лизиноприл. Данный анализ показал, что применение сартанов у пожилых пациентов с АГ способствует уменьшению частоты развития деменции на 19%, госпитализаций в дома престарелых в связи с тяжелой деменцией — на 46% и смертности — на 17% по сравнению с терапией лизиноприлом (рис. 4).

Большинство экспертов связывают способность сартанов предотвращать развитие деменции со стимуляцией рецепторов 2 типа к ангиотензину II в структурах головного мозга.

Ответ на вопрос, возможно ли путем применения антигипертензивных препаратов улучшать когнитивные функции у больных АГ, был получен в крупном исследовании AWARE, в котором участвовали

Продолжение на стр. 8.

Таблица. АГ – причина развития когнитивных нарушений		
Исследование	Количество участников, n	Результаты
Framingham Study	1702	Патогенетические процессы, связанные с АГ, могут приводить к когнитивным нарушениям
Kungsholmen project	1642	Диастолическое АД менее 75 мм рт. ст. увеличивало риск развития деменции в 3 раза
Goteborg University	484 (возраст >85 лет)	Связанные с возрастом изменения в структурах мозга могут приводить к снижению АД в пожилом возрасте. Низкое АД у больных с деменцией носит вторичный компенсаторный характер

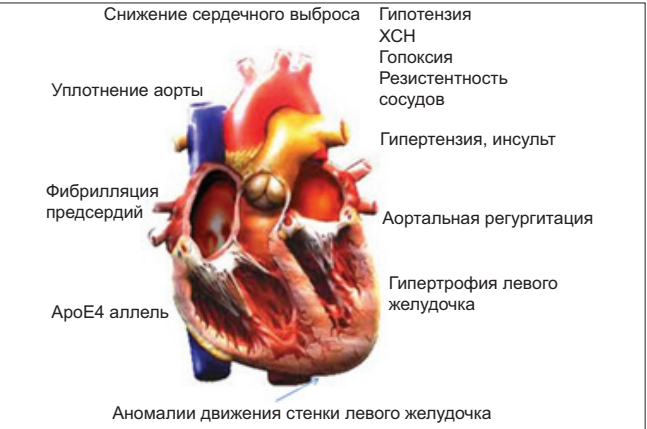


Рис. 1. Сердечно-сосудистые причины развития гипоперфузии и деменции (адаптировано по Jack C. de la Torre, 2012)

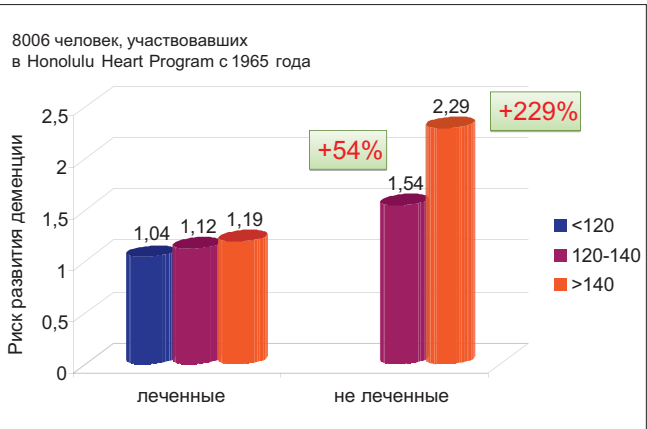


Рис. 2. Контроль АД в среднем возрасте предотвращает развитие деменции в пожилом (Launer L.J., 2010)

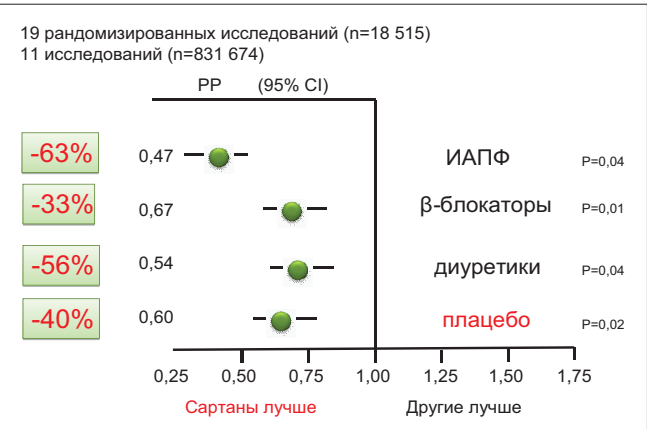


Рис. 3. Влияние антигипертензивных препаратов на развитие когнитивных нарушений и деменции (Levi Margillat N., 2013)

А.В. Бильченко, д.м.н., профессор, проректор Харьковской медицинской академии последипломного образования

Кардиогенная деменция

Продолжение. Начало на стр. 7.

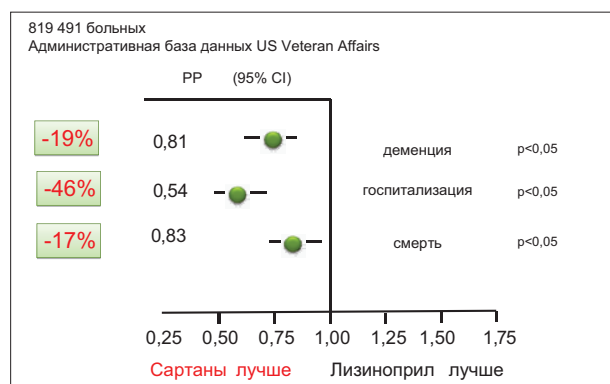


Рис. 4. Влияние блокаторов РАС на развитие когнитивных нарушений и деменции (Li N.C., 2010)

6206 пациентов с АГ с 10-летним риском инсульта $\geq 20\%$. Назначение комбинации лосартана с гидрохлортиазидом позволило у 300 больных восстановить когнитивные функции через год от начала терапии (рис. 5).

Причиной развития когнитивных нарушений и кардиогенной деменции также может быть снижение церебрального кровотока вследствие уменьшения сердечного выброса у пациентов с ИБС, хронической сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий.

Ишемическая болезнь сердца. Атеросклероз играет ключевую роль как в развитии ИБС, так и деменции. По данным крупного эпидемиологического исследования Cardiovascular Health Study, частота выявления деменции достоверно выше у лиц с ИБС. В большом количестве исследований подтверждена связь ИБС с когнитивными нарушениями и морфологическими изменениями головного мозга.

Полагают, что причиной возникновения деменции у пациентов с ИБС может быть болезнь мелких сосудов, которая приводит к нарушению регуляции церебрального кровотока и перфузии, нарушению гематоэнцефалического барьера и увеличению частоты инсультов. Кроме того, болезнь мелких сосудов приводит к значительному увеличению продукции β -амилоида в кортикальных нейронах с развитием церебральных геморрагий и БА.

Было показано также увеличение риска когнитивных нарушений у больных после перенесенного инфаркта миокарда вследствие церебральной гипоперфузии. Однако данные о развитии деменции у пациентов с инфарктом миокарда крайне ограничены. С одной стороны, согласно данным крупных эпидемиологических исследований Rotterdam и Rotterdam Scan Study у лиц, перенесших инфаркт миокарда, риск возникновения деменции увеличивается в 2 раза, при этом установлено параллельное повышение частоты выявления поражений белого вещества и инфарктов мозга, что позволяет рассматривать болезнь мелких сосудов мозга как возможную причину развития деменции. С другой стороны, в крупных исследованиях, таких как Honolulu-Asia Aging Study, не была обнаружена взаимосвязь возникновения деменции с перенесенным инфарктом миокарда. В настоящее время нет достаточных оснований для того, чтобы рассматривать инфаркт миокарда как независимую причину развития деменции, скорее, их объединяет общность факторов риска.

Фибрилляция предсердий. Показана взаимосвязь фибрилляции предсердий со

снижением когнитивных функций и возникновением БА у больных при отсутствии перенесенного инсульта, АГ или сахарного диабета, при этом риск развития БА выше, чем риск возникновения сосудистой деменции. Аналогичные данные были получены в проспективном исследовании с участием 37 тыс. пациентов с фибрилляцией предсердий, показавшем значительное ухудшение когнитивных функций в течение 5-летнего периода наблюдения.

Хотя механизмы развития деменции у больных с фибрилляцией предсердий остаются не до конца изученными, полагают, что отмечающееся у этих пациентов снижение перфузии головного мозга может приводить к нарушениям в структуре сосудов головного мозга.

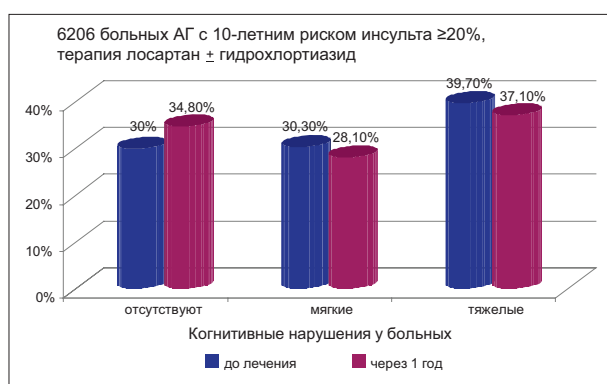


Рис. 5. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции у больных с АГ (исследование AWARE)

Сахарный диабет является одним из наиболее значимых факторов риска возникновения деменции согласно данным крупных эпидемиологических исследований, продемонстрировавших увеличение риска деменции в 2 раза у больных с сахарным диабетом. Кроме того, среди пациентов с БА 80% имеют сопутствующий сахарный диабет 2 типа.

В развитии деменции у больных с сахарным диабетом, помимо болезни мелких сосудов головного мозга, играют роль нарушения метаболизма инсулина. Фермент, ответственный за деградацию инсулина, также участвует в деградации β -амилоида, и уменьшение содержания данного фермента у пациентов с сахарным диабетом приводит к замедлению метаболизма и накоплению β -амилоида.

Успехи в лечении кардиологических заболеваний, снижение кардиоваскулярной смертности и увеличение вследствие этого продолжительности жизни на 20-25 лет обуславливают появление большого количества пожилых больных и новых проблем, прежде всего это касается терминальных болезней почек и деменции, имеющих те же факторы риска. Поэтому, начиная лечение пациента среднего возраста с высоким кардиоваскулярным риском или с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями, необходимо помнить, что параллельно с поражением коронарных сосудов у больного происходит патологический процесс в сосудах головного мозга и почках. И фактически терапия когнитивных нарушений и деменции начинается за 20-30 лет до их развития.

Список литературы находится в редакции.

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Кардиогенная деменция	7-8
А.В. Бильченко	
Профилактика цереброваскулярных заболеваний у пациентов с артериальной гипертензией	12
Т.С. Мищенко, Л.А. Мищенко	
Лечение ишемической болезни сердца, ассоциированной с хроническим обструктивным заболеванием легких: место β-адреноблокаторов	32-34
А.Н. Беловол, И.И. Князькова	
Назначение мочегонных препаратов при синдроме задержки жидкости	43-44
Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков и др.	
Эозинофильный фасциит	69-70
Е.А. Гармиш, А.В. Романовский, В.Г. Левченко и др.	
К вопросу о болезньюмодифицирующей терапии ревматических заболеваний у детей	70-73
Е.А. Ошлянская, Л.И. Омельченко	
Проблемні питання оцінки серцево-судинного ризику у пацієнтів з ревматичними захворюваннями	77-79
Л.В. Хіміон	

КАРДІОЛОГІЯ

Сложные вопросы лечения пациентов с сердечной недостаточностью	5-6
Л.Г. Воронков, О.И. Жаринов	
2013 год в кардиологии и ревматологии	10
В.Н. Коваленко	
Результаты некоторых международных исследований, выполненных в 2013 году в области сердечной недостаточности: взгляд эксперта	11
Л.Г. Воронков	
Все ли сделано для оптимизации терапии ХСН: накапливаем опыт применения ивабрадина	14
А.Э. Багрий	
Современное состояние кардиоваскулярной профилактики в Европе и Украине: результаты исследования EUROASPIRE IV	16-17
Д.А. Вуд, К. Коцева, А. Пайк и др.	
Антиаритмическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий: расставляем акценты	18-19
О.С. Сычев	
Фиброз миокарда и аритмии: прогнозирование эффекта катетерной абляции	20-21
Ю.И. Карпенко	
Современная стратегия ведения пациентов с артериальной гипертензией	22-24
Л.В. Журавлева, Н.А. Лопина	
Практические аспекты применения новых оральных антикоагулянтов	25
О.С. Сычев	
Тактические подходы при артериальной гипертензии у взрослых: руководство, основанное на доказательствах (2014)	26-31
P.A. James, S. Oparil, B.L. Carter et al.	
Молсидомин в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью	35
Лікування АГ у різних категорій пацієнтів: сучасні стандарти та реальна клінічна практика	36-37
О.Й. Жарінов	
Сахарный диабет, преддиабет и сердечно-сосудистые заболевания. Рекомендации, разработанные Европейским обществом кардиологов совместно с Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета (2013)	38-39
Сопредседатели Рабочей группы L. Ryden, P.J. Grant	
Ведение пациентов высокого риска после острого инфаркта миокарда: как оптимизировать вторичную профилактику?	41
Дж. Хэллокс	
Ривароксабан и риск инфаркта миокарда: данные метаанализа и последовательного анализа рандомизированных клинических исследований	46-47
С. Чаттерджи, А. Шарма, К. Учино и др.	
Особенности догоспитальной тромболитической терапии в условиях мегаполиса	48-49
А.В. Вершигора, В.А. Несукай	
Выбор статина в лечении пациентов высокого сердечно-сосудистого риска: побеждает сильнейший	50-51
Рекомендации Европейского общества кардиологов по проведению кардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии (2013)	52-55
Сосудистая кальцификация: реальность и гипотезы	56-60
Т.В. Талаева, В.В. Братусь	
Магнітно-резонансна томографія як сучасний метод візуалізації в кардіології	74-76
С.В. Федьків	

РЕВМАТОЛОГІЯ

Индивидуализированный подход в лечении спондилоартритов: трудности выбора терапии	63-64
Е.О. Гармиш	
Ревматичні синдроми як коморбідний прояв онкологічної патології	65-66
О.П. Борткевич, Ю.В. Білявська	
Остеоартрит: перезагрузка взглядов на патогенез заболевания. Что важно для реальной клинической практики?	66-68
И.Ю. Головач	

ДОКАЗАННАЯ ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦИЯ¹



ЭФФЕКТИВНОСТЬ²

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ²

СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ АГ³

UA.LOS.14.02.01

* Сокращенная информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников, предназначена для распространения на научно-практических конференциях. С полной информацией про препарат можно ознакомиться в инструкции для медицинского применения препарата.

ЛОЗАП® Р.С UA/3906/01/01, UA/3906/01/03, UA/3906/01/04 от 11.10.2010 г. Приказ МЗ Украины № 853.
Инструкция для медицинского применения препарата. Приказ МЗ Украины № 853 от 11.10.10 г. Изменения утверждены, Приказ МЗ Украины № 991 от 20.11.2013 г.

Состав: 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит лозартана калия 12,5/50/100 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Антагонисты рецепторов ангиотензина II. Код АТС. C09CA01. **Фармакологические свойства.** Лозартан – синтетический антагонист AT1-рецепторов ангиотензина II, предназначенный для перорального применения. **Показания.** Терапия эссенциальной гипертензии у взрослых и детей от 6 до 18 лет. Лечение заболеваний почек у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа с протеинурией $\geq 0,5$ г \ сутки в рамках антигипертензивной терапии. Лечение ХСН у больных старше 60 лет при неэффективности иАПФ. Снижение риска развития инсульта у пациентов с АГ и ГЛЖ. **Побочные эффекты:** головокружение, вертиго, сонливость, головная боль, расстройства сна; ощущение сердцебиения, стенокардия, тахикардия; боль в животе, стойкий запор; нарушения общего состояния и реакции в месте введения препарата: астения, повышенная утомляемость, отек и др.

ЛОЗАП® ПЛЮС Р.С UA/9435/01/01 от 25.11.2013 г. Приказ МЗ Украины №1009.
Инструкция для медицинского применения препарата. Приказ МЗ Украины №1009 от 25.11.13 г.
Состав: 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит лозартана калия 50 мг, гидрохлоротиазида 12,5 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Комбинированные препараты ингибиторов Ангиотензина II. Антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики. Код АТС. C09D A01. **Фармакологические свойства.** **Показания.** АГ при невозможности адекватного контроля АД монотерапией лозартаном или гидрохлоротиазидом. **Побочные эффекты.** Головокружение, единственная побочная реакция, связанная с приемом препарата, частота которая превышает 1 % в сравнении с плацебо. В постмаркетинговых исследованиях наблюдались гепатит, гиперкалиемия, увеличение уровня АЛТ, анорексия, отеки, крапивница, бессонница, тревожность и др.

1. RB Devereux, B. Dahlöf et al. Potential mechanisms of stroke benefit favoring losartan in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. Current medical research and opinion. 2007; 23(2): 443-457

2. H. McIntyre et al. The Role of Losartan in Cost-effective Hypertension Control. Current medical research and opinion. 2002; 3:139 - 145

3. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Затверджено наказом МОЗ №384 від 24.05.2012

2013 рік в кардіології і ревматології

Как правило, начало каждого года – это подведение итогов предыдущих 12 месяцев, переосмысление уроков, стратегическое планирование с учетом как достижений, так и неудач. Научная и практическая медицина, безусловно, не является исключением, – она скорее наглядный пример того, как тщательно анализируется и используется полученный на протяжении года опыт. С просьбой рассказать об общих тенденциях в области ревматологии и кардиологии, наблюдавшихся на протяжении 2013 года, мы обратились к директору ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктору медицинских наук, академику НАМН Украины, профессору Владимиру Николаевичу Коваленко.



Чем запомнится 2013 год в отношении развития ревматологии?

— Прошедший год ознаменовался разработкой и внедрением новых подходов к диагностике и лечению кардиологических и ревматологических заболеваний. Открытия и изменения, имевшие место на протяжении 2013 г., не были революционными, однако они в определенной степени подытожили те научные и практические наработки, которые накапливались и анализировались в течение предшествующих лет.

Из основных направлений, которые определяют сегодня прогресс в развитии ревматологии, следует в первую очередь отметить появление новых подходов к проведению биологической терапии. В прошедшем году были частично пересмотрены подходы к выбору иммунобиологических препаратов. Сегодня нет жестких рамок в разграничении препаратов первой и второй линии терапии, определении длительности их применения, решении вопроса о переводе пациента с одного препарата на другой.

Применение иммунобиологических средств – это новая эра в лечении ревматических заболеваний. Внедрение указанных препаратов в клиническую практику позволило поставить новые амбициозные цели в ревматологии вплоть до полного излечения заболеваний с аутоиммунными механизмами развития. Столь сложный и ответственный вид терапии требует постоянного совершенствования. С этой целью изучаются проблемы, связанные с иммуногенностью биологических препаратов; установлено, что последние отличаются по способности образовывать антитела, которые, в свою очередь, влияют на эффективность лечения. Иммуногенность и другие особенности иммунобиологических препаратов имеют большое значение для достижения конечного результата терапии ревматических заболеваний, а именно длительной ремиссии.

Какие новые направления можно отметить в диагностике ревматических заболеваний?

— В этой области обращают на себя внимание совершенствование и более широкое внедрение ультразвуковых методов диагностики патологии суставов. Сегодня в сфере диагностики сформировалось такое направление, как визуализация суставного аппарата, включая мышцы и связки, поддерживающие сустав, с помощью комплексного подхода, который предполагает совместное использование ультразвукового, рентгенологического и магнитно-резонансного исследований. Еще одно важное направление в диагностике ревматических заболеваний – использование генетических и усовершенствование иммунологических тестов для прогнозирования дальнейшего течения и исходов ревматических заболеваний. Кроме того, как продолжение предыдущих направлений в ревматологии развиваются методики оценки состояния костной ткани. С этой целью в клинической практике более широко стал применяться метод двухфотонной денситометрии, который позволяет выявлять признаки не только системного, но и локального остеопороза, а также контролировать эффективность проводимой терапии путем мониторинга состояния костной ткани.

Какие из тем, наиболее активно обсуждавшихся в прошедшем году, сохраняют актуальность?

— Продолжают дискутироваться вопросы безопасности терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), которые в настоящее время широко применяются не только в ревматологии, но и во многих других сферах медицины. Хотя дискуссии о безопасности НПВП ведутся давно, в последнее время они несколько изменили направление: если ранее предметом обсуждения являлись побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне лечения НПВП, то сегодня внимание исследователей привлечено к проблеме кардиоваскулярных осложнений, связанных с длительным приемом этих препаратов. В число таких осложнений входят артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, инфаркты миокарда, инсульты, что диктует необходимость тщательного изучения свойств различных НПВП и накопления доказательной базы безопасности для того, чтобы иметь возможность правильного выбора препарата при лечении пациентов с повышенным риском развития кардиоваскулярных заболеваний. Думаю, что в недалеком будущем мы сможем расставить все точки над «i» в отношении отдельных НПВП и повысить безопасность лечения.

Сохраняет актуальность и проблема, связанная с нарушением обмена мочевой кислоты, которое сегодня рассматривается как предиктор развития ряда сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротической природы. Конечной стадией этого патологического процесса является развитие подагры – заболевания, характеризующегося тяжелым поражением суставов. Данная проблема широко освещалась в прошедшем году на кардиологических и ревматологических форумах, и, возможно, в ближайшие годы будут предложены принципиально новые методы коррекции нарушения обмена мочевой кислоты и предупреждения развития подагры.

В 2013 г. продолжали обсуждаться проблемы коморбидности, особенно большое внимание им уделяется в ревматологии и кардиологии. Коморбидность – относительно новое понятие. Оно предполагает наличие общих механизмов развития, а также изменение течения и исходов заболеваний. В качестве примера можно привести нарушение обмена мочевой кислоты, которое, с одной стороны, является предиктором развития атеросклероза и кардиоваскулярных заболеваний, а с другой – формирует тяжелые суставные изменения у пациентов с подагрой.

В настоящее время в этой области отсутствуют данные доказательной медицины, на которые могли бы ориентироваться врачи в своей повседневной деятельности, поскольку современные клинические исследования направлены в основном на изучение отдельных нозологий. Однако уже сегодня врач должен учитывать проблемы, связанные с коморбидностью, особенно при ведении пациентов старших возрастных групп с длительным течением хронических заболеваний.

На какие основные достижения кардиологии в 2013 г. Вы хотели бы обратить внимание врачей?

— В прошедшем году были опубликованы несколько важных руководств. К ним относятся рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества артериальной гипертензии (ESH) по диагностике и лечению артериальной гипертензии, стабильной коронарной болезни сердца, рекомендации ESC по диагностике и лечению ишемической болезни сердца, руководство Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) по гиплипидемической терапии у взрослых для снижения сердечно-сосудистого риска. Наконец, в начале 2014 г. врачи получили возможность ознакомиться с рекомендациями Объединенного комитета США по предупреждению, оценке и лечению артериальной гипертензии (JNC). Эти руководства являются итогом тщательного анализа результатов современных исследований в области соответствующих состояний и заболеваний и, безусловно, окажут определенное влияние на клиническую практику.

Отмечу, что новые рекомендации отражают современные тенденции, в соответствии с которыми действия врачей становятся все более регламентированными. Жесткие рамки обусловлены большим влиянием доказательной медицины, которая направлена прежде всего на внедрение популяционных подходов к лечению заболеваний. Персонализированная медицина остается пока медициной будущего, хотя уже сегодня необходимо искать баланс между рекомендуемыми популяционными стратегиями и индивидуализированным подходом; в этом и состоит искусство современного врача.

Как следует расценивать практическим врачам расхождения в рекомендациях европейских и американских экспертов, которые сегодня имеют место в руководствах по лечению артериальной гипертензии и дислипидемий?

— Такие расхождения встречаются и в руководствах по лечению других заболеваний, например острого коронарного синдрома, и это неудивительно, поскольку согласительные документы разрабатываются с учетом не только разных точек зрения на результаты рандомизированных исследований, но также особенностей и возможностей разных систем здравоохранения. Эти отличия не являются принципиальными и противоречивыми, что же касается целевых уровней некоторых показателей (например, артериального давления, липидов) или использования препаратов, то следует учитывать рекомендательный характер этих руководств. Практические врачи в своей повседневной практике должны

прежде всего ориентироваться на национальные рекомендации и протоколы лечения, разработанные на основе международных руководств с учетом реальных возможностей отечественной системы здравоохранения и пациентов, экономической ситуации в стране и других факторов.

Как Вы оцениваете итоги 2013 года в украинской кардиологии и ревматологии?

— Основное внимание в области кардиологии в ушедшем году по-прежнему привлекали заболевания, которые имеют наибольшее медико-социальное значение на популяционном уровне, т. е. существенно влияют на продолжительность и качество жизни, трудоспособность населения. К таким заболеваниям относятся атеросклероз и артериальная гипертензия, длительное течение которых связано с развитием инвалидизирующих и увеличивающих риск смерти тяжелых осложнений – инфаркта миокарда и инсульта. Важное место в списке этих заболеваний занимают также сердечная недостаточность и нарушения ритма сердца.

Следует отметить, что за последние годы мы не только добились улучшения диагностики и лечения артериальной гипертензии, но и сделали серьезный шаг по внедрению системы реимбурсации. Именно в 2013 г. в Украине стартовал пилотный проект по частичной компенсации затрат на покупку антигипертензивных препаратов пациентам с гипертонической болезнью. Несмотря на ряд сложностей, с которыми пришлось столкнуться в ходе реализации этой программы, мы, безусловно, на правильном пути, и в будущем такой социально-экономический подход будет использован в борьбе за повышение эффективности лечения других заболеваний с высокой социально-медицинской значимостью.

В ведении пациентов с острым коронарным синдромом основные усилия были направлены на усовершенствование организации оказания медицинской помощи, а именно на сокращение времени от начала симптомов до проведения реваскуляризации миокарда.

Одной из наиболее важных проблем для нас является совершенствование лечения нарушений ритма сердца, поскольку наша страна в значительной степени отстает от стран Западной и Восточной Европы по темпам внедрения электрофизиологических и инвазивных методов терапии аритмий. На сегодня в Украине недостаточным остается количество электрофизиологических лабораторий, а частота использования таких методов, как катетерная абляция и имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов, не соответствует существующим потребностям. Тем не менее постепенный прогресс в этом направлении наблюдается, а в нескольких клинических центрах Украины уже есть возможность осуществлять имплантацию ресинхронизирующих устройств, что в ряде случаев переводит лечение сердечной недостаточности на совершенно другой уровень.

Крайне важной для украинской кардиологии была государственная поддержка в обеспечении диагностических и лечебных отделений современным оборудованием – ангиографами, ультразвуковыми аппаратами экспертного класса, аппаратами магнитно-резонансной томографии, которые позволяют детально оценивать состояние сердечно-сосудистой системы и применять новейшие методы лечения.

В целом в кардиологии и ревматологии очевиден прогресс во внедрении всех современных методов диагностики и лечения, важной задачей на сегодня является повышение их доступности пациентам.

Приоритетным заданием в кардиологии остается развитие профилактического направления. Именно профилактика кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений путем модификации факторов риска и образа жизни является одной из наиболее перспективных стратегий снижения кардиоваскулярной заболеваемости и смертности в нашей стране. Этому вопросу следует уделять больше внимания на государственном уровне и на уровне первичного звена здравоохранения. Роль семейных врачей состоит в формировании у пациентов понимания важности своевременной профилактики заболеваний и ответственности за собственное здоровье.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



Результаты некоторых международных исследований, выполненных в 2013 году в области сердечной недостаточности: взгляд эксперта



Ежедневно появляются сотни сообщений о научных достижениях и открытиях в медицине. Кардиология относится к тем ее областям, где качественный и количественный вклад в практическую сферу является наиболее весомым.

Для того чтобы разобраться в тенденциях прошедшего года, мы обратились за помощью к одному из ведущих кардиологов Украины, **президенту Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности, научному руководителю отдела сердечной недостаточности ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» (г. Киев), доктору медицинских наук, профессору Леониду Георгиевичу Воронкову.**

— Минувший год традиционно был насыщен различными событиями в кардиологии, в том числе в такой области, как сердечная недостаточность (СН). Это заболевание остается одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем во всем мире, в том числе и в Украине. Рабочей группой Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности при поддержке Ассоциации кардиологов Украины была организована и проведена ставшая уже традиционной III научно-практическая конференция «Современные достижения в профилактике и лечении сердечной недостаточности», в рамках которой много докладов были посвящены вопросам генетики и фармакотерапии при СН. На протяжении года во время выездных школ и семинаров с участием ведущих кардиологов Украины и зарубежных специалистов врачи смогли ознакомиться с новейшими методами диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, в международной конференции, проведенной на базе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, заведующий кафедрой терапии ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», доктор медицинских наук, профессор Г.П. Арутюнов представил вниманию слушателей обширный двухчасовой доклад «Стратегия и тактика мочегонной терапии у больных с ХСН».

Безусловно, самым главным событием года в Украине явился XIV национальный конгресс кардиологов, состоявшийся в г. Киеве. На нем, в частности, были представлены результаты крупного исследования ФАКТ-СН (клиническая эффективность и влияние на качество жизни Кораксана у пациентов с Сердечной Недостаточностью), выполненного под эгидой Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности. Целью исследования было изучение динамики клинко-функционального состояния, переносимости физической нагрузки и качества жизни на фоне стандартной терапии ХСН с включением в нее длительного приема ивабрадина в значительной по объему выборке амбулаторных пациентов (372 обследованных) с систолической хронической СН (ХСН), наблюдаемых кардиологами поликлиник в различных областях Украины. Критериями включения в исследование служили: наличие симптомной ХСН (II-IV функционального класса (ФК) по NYHA) в фазе компенсации гемодинамики; синусовый ритм с частотой ≥ 70 уд/мин; фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\leq 45\%$; переднезадний размер левого предсердия ≥ 43 мм; стандартная терапия ХСН, принимаемая стабильно в течение как минимум 1 мес до включения в исследование. Было продемонстрировано, что у вышеуказанной категории пациентов 3-месячный прием ивабрадина сопровождается существенной редукцией частоты сердечных сокращений (ЧСС), увеличением дистанции 6-минутной ходьбы, улучшением показателя качества жизни и структуры их распределения по классам NYHA. Благоприятное влияние ивабрадина

на переносимость физической нагрузки и качество жизни не зависело от возраста пациентов, этиологии СН, выраженности дисфункции ЛЖ, наличия хронического обструктивного заболевания легких, сахарного диабета, а также от поддерживающей дозы бета-блокаторов и было достоверно более выраженным у больных, исходные значения ЧСС у которых были выше. Данное исследование продемонстрировало высокую клиническую эффективность ивабрадина у пациентов с ХСН, имеющих широкий диапазон нарушения систолической функции ЛЖ (от 45% и менее), а также показало что реализация данного подхода, рекомендованного Европейским обществом кардиологов (ESC) для лечения хронической систолической СН, может быть успешной в условиях Украины.

Что касается европейского и международного опыта, нельзя не отметить тот факт, что в 2013 г. на XXV конгрессе ESC в г. Амстердаме (Нидерланды) были представлены новые рекомендации по лечению и профилактике артериальной гипертензии, а также по кардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. Следует упомянуть об изменении формата документа, касающегося вопросов кардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии, который был обновлен впервые с 2007 г. Руководство основывается на самых современных данных доказательной медицины (более 90 крупных исследований). В то же время рекомендации стали более доступны для целевой аудитории, в которую, помимо кардиологов и электрофизиологов, были включены специалисты широкого профиля, в том числе врачи общей практики и гериатры. Второй, достаточно обширный раздел документа посвящен непосредственно ведению пациентов с СН различных ФК по классификации NYHA. Много внимания уделяется ситуациям, в которых возможны несколько вариантов лечения. Например, у пациентов с плохо контролируемой СН приводятся алгоритмы выбора кардиостимуляции или дефибрилляторов с учетом таких факторов, как вероятная продолжительность жизни в течение ближайшего года и наличие сопутствующих заболеваний.

К сожалению, не все новости были благоприятными, и во многом 2013-й стал годом «разочарований и скромных надежд». В ряде исследований было показано, что не все новые методы способны снижать уровень госпитализации и смертности пациентов с СН. В исследовании CARESS-HF (Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure) не было продемонстрировано преимуществ изолированной ультрафильтрации крови перед активной антидиуретической терапией ($p=0,003$). Применение этого метода также приводило к повышению уровня креатинина и не влияло на 90-дневную смертность пациентов. В многообещающем исследовании RELAX-AHF влияние серелаксина и плацебо оказалось практически сопоставимым у пациентов с острой СН. Подгруппы определялись в соответствии с заранее установленными предикторами (возраст, пол, раса и др.), анализ которых не показал различий во влиянии серелаксина по сравнению с плацебо на облегчение одышки, смертность от сердечно-сосудистой патологии либо повторную госпитализацию по поводу сердечной или почечной недостаточности в течение 60 дней. Результаты данного исследования следует интерпретировать с осторожностью в связи с небольшим количеством сравнений и незначительным числом случаев смерти в подгруппах с более низким риском. В исследовании PARAMOUNT (Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failure with

preserved ejection fraction) по изучению нового класса препаратов (валсартан + ингибитор неприлизина — энзима, разрушающего натрийуретический пептид) ожидания также не оправдали себя. Несмотря на то что на фоне применения этого препарата на 12-й неделе была достигнута более высокая эффективность в снижении уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сравнении с чистым валсартаном, к 36-й неделе различия нивелировались. Еще в одном исследовании — ASTRONAUT (Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes) — добавление прямого ингибитора ренина алискирена к стандартной терапии не только не улучшило показатели частоты госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистой смертности, но и ассоциировалось с повышением смертности среди больных СН и сахарным диабетом. Данные, полученные при исследовании эритропоэтина для лечения анемии при СН (Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure — RED-HF), можно охарактеризовать как «конец надеждам». Добавление в схему лечения darbepoetina-alfa у пациентов с СН приводило к нормализации уровня гемоглобина, но не влияло на частоту госпитализаций и смертность больных, повышая при этом риск развития тромбоэмболических осложнений.

В клиническом испытании TOPCAT, результаты которого были представлены на научной сессии Американской ассоциации сердца, было продемонстрировано, что добавление к стандартной терапии СН с сохраненной ФВ ЛЖ спиронолактона не снижает частоты комбинированной первичной конечной точки (в которую входили сердечно-сосудистая смерть; остановка сердца с успешной реанимацией; госпитализация с целью терапии СН. На основании данных, полученных в исследовании EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure), была представлена новая шкала риска, основанная на 10 доступных параметрах, которая может стать удобным клиническим инструментом, позволяющим дифференцировать пациентов с систолической СН и легкими симптомами на группы низкого, среднего и высокого риска. Также было подтверждено, что клиническая польза от лечения эплереноном, выражающаяся в снижении смертности и уменьшении частоты госпитализаций по поводу СН, является сопоставимой во всех вышеуказанных группах.

Помимо этого, продолжается разработка инновационных технологий при ХСН, в том числе связанных с нейроопосредованными механизмами регуляции сердечной деятельности (левосторонняя симпатическая денервация сердца, вагусная стимуляция и стимуляция барорефлекса). Ведутся работы и в отношении таких новых методик, как внутримышечная имплантация гидрогеля с целью замедления процессов ремоделирования, а также инвазивное восстановление формы и уменьшение объема ЛЖ («якорная» технология).

Принимая во внимание все вышеизложенное, можно с уверенностью говорить о том, что кардиология развивается. В 2013 г. выполнялось значительное число исследований, в которых разрабатывались проблемы в области СН, хотя успешными с точки зрения внедрения результатов в практику оказались лишь немногие из них. Будем надеяться, что в наступившем году мы станем свидетелями новых актуальных для клиницистов достижений в сфере исследования проблем СН.

Подготовил **Владимир Савченко**



Профилактика цереброваскулярных заболеваний у пациентов с артериальной гипертензией

11 октября в г. Киеве состоялась телеконференция, посвященная профилактике и лечению цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). В обсуждении проблемы приняли участие кардиологи, неврологи и врачи общего профиля из нескольких городов Украины.

Главный специалист МЗ Украины по специальности «Неврология», доктор медицинских наук, профессор Тамара Сергеевна Мищенко в ходе выступления отметила, что острые и хронические нарушения мозгового кровообращения (НМК) являются одной из наиболее распространенных причин смертности и инвалидизации во всем мире и в Украине. Наибольший удельный вес в структуре ЦВЗ занимают хронические формы, в частности дисциркуляторная энцефалопатия. Основным фактором риска развития ЦВЗ является АГ, которой страдает около 10-15% населения земного шара, и количество лиц с этим заболеванием неуклонно увеличивается. В Украине на сегодня зарегистрировано 12 млн больных АГ, из которых 5 млн — трудоспособного возраста. Длительное течение АГ обуславливает развитие патологических процессов в сосудах головного мозга, таких как фибриноидный некроз, гиалиноз с утолщением стенок сосудов. Вследствие этих процессов возникает гипертонический стеноз и облитерация сосудов, которые приводят к диффузным (персистирующий отек, деструкция миелиновых волокон) и очаговым изменениям (малые глубинные инфаркты, микрокровоизлияния). С другой стороны, при АГ образуются миллиарные аневризмы, приводящие к разрыву сосудов и появлению мелких кровоизлияний.



АГ является серьезным фактором риска развития практически всех форм НМК, включая транзиторные ишемические атаки, острую гипертоническую энцефалопатию, геморрагический и ишемический инсульты. Наиболее тяжелым заболеванием сосудистой системы головного мозга является мозговой инсульт. К пациентам с АГ высокого риска развития инсульта относятся больные с очень высоким уровнем артериального давления — АД (>180/110 мм рт. ст.), повышенным уровнем пульсового давления, пациенты с I и II степенью АГ при наличии сахарного диабета или имеющие поражения органов-мишеней. Риск инсульта также увеличивается при высокой вариабельности АД (особенно при его повышении в ночное время и в ранние утренние часы) и при наличии «церебральных» жалоб и признаков недостаточности кровообращения головного мозга. В многочисленных исследованиях установлено, что увеличение АД на 10 мм рт. ст. приводит к повышению риска инсульта на 20-30%. В метаанализе проспективных исследований по АГ, включивших более 1 млн человек, показано, что снижение АД уменьшает риск смерти от инсульта на 10%. В современных международных руководствах по первичной и вторичной профилактике инсультов снижение, нормализация и постоянный контроль АД рекомендованы в качестве основной тактики ведения пациентов с высоким риском развития этого осложнения. В последних рекомендациях Американской кардиологической ассоциации и Американской ассоциации инсульта по первичной профилактике инсульта в общей популяции больных АГ в качестве целевого определен уровень АД <140/90 мм рт. ст.; для пациентов с АГ, сахарным диабетом или болезнью почек целевыми являются показатели <130/80 мм рт. ст. С целью вторичной профилактики инсультов при АГ Европейское общество инсультов (ESO, 2008) рекомендует индивидуальный подход к определению целевого АД у больных, указывая на преимущество снижения АД в среднем на 10/5 мм рт. ст. от исходного.

Основной антигипертензивной терапией у пациентов с высоким риском НМК являются блокаторы ренин-ангиотензиновой системы — РАС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — ИАПФ и сартаны), для которых доказано наличие нейропротекторного эффекта. Тот факт, что применение ИАПФ у больных высокого риска снижает частоту возникновения инсультов, был доказан еще в исследовании HOPE, в котором данная тактика обеспечила уменьшение риска развития этих осложнений на 32%, при этом риск фатальных инсультов снизился на 61% по сравнению с плацебо.

Для большинства пациентов высокого риска оптимальным является использование комбинаций антигипертензивных препаратов (желательно — фиксированных), и наиболее широко сегодня применяются комбинации ИАПФ с антагонистами кальция и диуретиками. Эффективность антагонистов кальция в профилактике фатальных, нефатальных инсультов и транзиторных ишемических атак у больных АГ доказана в большом количестве крупных рандомизированных клинических исследований и превышает таковую ИАПФ, диуретиков, бета-адреноблокаторов. Речь идет прежде всего о дигидропиридиновых антагонистах кальция, которые не обладают отрицательным инотропным и хронотропным

действием и, следовательно, не влияют на сократительную функцию сердца и частоту сердечного ритма. Использование в лечении АГ комбинации дигидропиридинового антагониста кальция нитрендипина с ИАПФ (исследование Syst-Eur, Syst-China) способствовало снижению риска инсультов на 42 и 38% соответственно по сравнению с плацебо. Преимущество сочетанного применения антагонистов кальция с ИАПФ были подтверждены в исследовании ASCOT, в котором уменьшение риска инсультов у пациентов с АГ, принимавших данную комбинацию, составило 23% по сравнению с группой, получавшей комбинацию бета-адреноблокатора и диуретика.

Помимо эффективности в снижении риска инсультов при АГ, для ИАПФ и антагонистов кальция (убедительные данные получены в исследовании Syst-Eur) доказана способность уменьшать частоту развития когнитивных расстройств, в том числе такого тяжелого, как деменция. Известно, что повышенное АД обуславливает более значительное прогрессирование нейродегенеративных процессов и более быструю их клиническую реализацию. При этом в группу высокого риска когнитивных нарушений наряду с пожилыми пациентами входят и лица среднего возраста, наличие АГ у которых является неблагоприятным прогностическим фактором. Когнитивные нарушения являются нередким следствием неконтролируемой АГ, гипертонических кризов, инсультов (в том числе «немых» лакунарных инсультов), диффузного и очагового поражений белого вещества головного мозга. При изучении данной проблемы большое внимание сегодня уделяют таким характеристикам, как вариабельность АД в течение суток, степень его повышения в ночное время и в ранние утренние часы, уровень пульсового АД, а также возможностям влияния на указанные параметры.

Снижения риска когнитивных нарушений при помощи антигипертензивной терапии удалось достичь лишь в немногих исследованиях, например в исследовании PROGRESS с использованием ИАПФ у постинсультных пациентов.



Высокую эффективность в этом отношении продемонстрировал антагонист кальция нитрендипин (исследование Syst-Eur). В этом исследовании была доказана способность нитрендипина снижать риск развития деменции на 55%. На сегодня установлен специфический антиатеросклеротический эффект представителей этой группы, а именно их способность уменьшать толщину комплекса интима-медиа артерий и улучшать эндотелиальную функцию сосудов с увеличением синтеза оксида азота. Не менее важными являются данные, свидетельствующие о снижении на фоне терапии антагонистами кальция транспорта через гематоэнцефалический барьер бета-амилоида — белка, составляющего основу синильных бляшек в сосудах головного мозга, которые играют существенную роль в развитии болезни Альцгеймера (БА). Известно, что не все антагонисты кальция обладают способностью влиять на транспорт и клиренс бета-амилоида, и наиболее выражено данное свойство у нитрендипина. В то же время у амлодипина, феллодипина, исрадипина, нифедипина такая способность отсутствует.

Значимую роль в реализации нейропротекторного эффекта антагонистов кальция, играет ингибирование транспорта кальция в нейроны головного мозга, что способствует восстановлению кальциевого гомеостаза, нарушение которого является одним из механизмов старения мозга и патогенеза БА (нейротоксичность синильных бляшек частично связана с повышением концентрации ионов кальция). Наконец, способность антагонистов кальция, проникая через гематоэнцефалический барьер, накапливаться в участках головного мозга, которые чаще всего поражаются при БА (кора, таламус и гиппокамп), и увеличивать синтез нейротрансмиттеров, является еще одним звеном патогенеза нейропротекторного действия препаратов этой группы.

Таким образом, применение комбинации ИАПФ и дигидропиридинового антагониста кальция у пациентов с АГ является патогенетически обоснованным методом профилактики цереброваскулярных осложнений.

Старший научный сотрудник отдела гипертонической болезни ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, кандидат медицинских наук Лариса Анатольевна Мищенко в своем выступлении уделила внимание роли антигипертензивной терапии в профилактике нейродегенеративных заболеваний, подчеркнув, что сердечно-сосудистые заболевания и, в частности, АГ часто встречаются у лиц с деменцией. Данные большого когортного исследования показали, что около 90% пациентов с деменцией страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями. В 70% случаев такие больные имеют в анамнезе АГ, около 60% пациентов в прошлом перенесли инсульты, почти у 50% установлено наличие атеросклероза и гиперхолестеринемии (Roman G.C. et al., 2002). Установлены несколько механизмов развития когнитивной дисфункции и деменции на фоне АГ: функциональные (эндотелиальная дисфункция/оксидативный стресс; снижение клиренса бета-амилоида; нарушения циркадного ритма АД); структурные (лейкоареоз, увеличение количества амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубочков; уменьшение размеров мозга, атрофия гиппокампа); гуморальные (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы); инсультзависимые.



Значение АГ как важного фактора риска развития деменции подтверждено в длительных клинических исследованиях, и этой проблеме сегодня уделяется большое внимание, учитывая широкую распространенность деменции в популяции лиц пожилого возраста и характер этого заболевания, приводящего к инвалидизации пациентов и потере способности вести полноценную жизнь в социуме.

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертонии по лечению АГ (ESC/ESH, 2013) в качестве целевого уровня АД в общей популяции больных с АГ рекомендованы значения ≤140/90 мм рт. ст. Исключение составляют пациенты с сахарным диабетом, у которых целевой уровень АД — 140/85 мм рт. ст. (в предыдущей версии руководства — 130/85 мм рт. ст.). Либерализация подхода к контролю уровня АД коснулась и пожилых больных: у пациентов в возрасте 60-80 лет целевым уровнем систолического АД при его хорошей переносимости является значение 140 мм рт. ст., однако допускается и удержание на уровне 140-150 мм рт. ст. У лиц старше 80 лет в качестве оптимальных показателей АД рекомендованы 140-150 мм рт. ст.

Практикующие врачи должны использовать возможности, связанные с контролем АД, для сохранения на длительный срок у лиц с АГ здоровья, высокого качества жизни и социальной активности. В долгосрочной перспективе это означает сокращение затрат со стороны семьи и государства на лечение и уход за такими больными.

Между тем, в Украине сегодня контроль АД у пациентов с АГ находится на неудовлетворительном уровне. По данным исследования BP-CARE, Украина среди стран Восточной Европы находится на последнем месте по качеству контроля АД: в нашей стране только 16,5% пациентов с АГ лечатся эффективно, то есть достигают целевых значений АД. В такой ситуации закономерной является широкая распространенность мозговых инсультов: в 2012 г. в Украине зарегистрировано 111 615 инсультов, которые более чем в 50% случаев возникли на фоне АГ (Коваленко В.Н. и соавт., 2013). По данным исследований, у 25-41% больных после инсульта в течение 3 мес развивается деменция (Pratt R.D., 2002), то есть из 70 тыс. выживших после инсульта в Украине в 2012 г. у трети развилась деменция, и такие темпы ежегодного увеличения количества нетрудоспособных не могут не впечатлять.

К сожалению, врачебная инертность находит отражение не только в уровне контроля АД, но и в частоте назначения гиполлипидемической терапии в нашей стране пациентам с АГ высокого риска, для которых доказана эффективность статинотерапии в профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Не теряет актуальности и необходимость усиления борьбы с курением и ожирением — коррекция этих факторов вносит существенный вклад в снижение сердечно-сосудистого риска в целом и развития инсультов в частности. Убежденность врачей в эффективности этих мероприятий будет играть немаловажную роль в достижении успеха при ведении пациентов высокого кардиоваскулярного риска, в свою очередь убежденность формируется на основе теоретических знаний и практического использования современных возможностей медицины.

Подготовила Наталья Очеретяная

«Медична газета
«Здоров'я України – XXI сторіччя»© ®

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 ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины» по научно-лечебной работе

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. Майданник, 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, заместитель директора 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	Свідоцтво КВ №14877-3848Р 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	
НАЧАЛЬНИК РЕДАКТОРСЬКОГО ВІДДІЛУ	Лідія Тралло	
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Назаренко	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
	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: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
	Максим Маліков	Контактні телефони:
	Юлія Нуртазіна	Редакція 521-86-98, 521-86-97
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Сергій Чепур	Відділ маркетингу..... 521-86-91, 521-86-86
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Наталія Семенова	Відділ передплати та розповсюдження 521-86-98
	Юлія Башкірова	
	Інна Головка	
	Зоя Маймескул	Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
АСИСТЕНТ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Андрій Присяжнюк	Підписано до друку 20.02.2014 р.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Мирослава Табачук	Замовлення № Наклад 20 000 прим.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Івалан Крайчев	Юридично підтверджений наклад.
	Сергій Бадьоха	

В епоху загального статистично достовірного збільшення тривалості життя людини важливими питаннями охорони здоров'я розвинених країн стали проблеми старіння населення і можливості забезпечення соціальної, фізичної та розумової активності в літньому віці.



Разом з тим в Україні склалась дещо відмінна демографічна ситуація, що, починаючи з 1991 р., характеризується негативним демографічним приростом населення, хоча його темпи й сповільнились упродовж останніх 2 років. Основною причиною смерті в Україні залишаються серцево-судинні захворювання (ССЗ). Основну частку хворих на захворювання системи кровообігу становлять пацієнти літнього віку, тому питання ССЗ у літніх людей є не лише медичною, а й соціально-політичною проблемою. Виходячи із цього, у **2012 р. стартувала Всеукраїнська соціальна ініціатива «60+ Кардіо»**, метою якої є сприяння покращенню якості і збільшенню тривалості життя пацієнтів літнього віку із ССЗ шляхом взаємодії з усіма ланками охорони здоров'я, громадськими і державними структурами, ЗМІ. Ініціатором проекту стала **Всеукраїнська громадська організація «Асоціація превентивної та антіейджинг медицини» за підтримки фармацевтичної компанії «Сандоз»**.

Одним із кроків у межах реалізації завдань проекту стало **відкриття інформаційних «Кабінетів людини літнього віку»**, у яких пацієнт може визначити індивідуальний ризик розвитку ССЗ на найближчі 5 років життя за модифікованою шкалою SCORE (SCORE – англійська аббревіатура, яка розшифровується як «систематична оцінка коронарного ризику»). У пацієнта визначають індекс маси тіла (ІМТ) за формулою, для чого в «Кабінеті» використовують ростомір і ваги, вимірюють артеріальний тиск (АТ) за допомогою електронного тонометра. Для визначення ризику розвитку ССЗ також необхідні деякі анамnestичні дані, а саме вік, стать, спадковість пацієнта (наявність у близьких родичів ішемічної хвороби серця, перенесеного інфаркту міокарда (ІМ), інсульту), наявність або відсутність у пацієнта цукрового діабету, ставлення до куріння. Сукупність цих даних дозволяє визначити ризик за модифікованою шкалою SCORE. Після визначення індивідуального серцево-судинного ризику пацієнти мають можливість безкоштовно отримати інформаційну підтримку у вигляді «Рекомендацій для пацієнтів» з різних ССЗ. При виявленні високого та дуже високого серцево-судинного ризику пацієнта направляють до лікарів-експертів Всеукраїнської соціальної ініціативи «60+ Кардіо» для подальшого визначення медикаментозної стратегії ведення захворювання.

Такі «Кабінети людини літнього віку» в рамках ініціативи «60+ Кардіо» вже працюють у медичних закладах Києва, Донецька та Донецької області (Макіївка, Дружківка, Краматорськ) та в аптеках Києва, Харкова, Дніпропетровська, Одеси, Львова, Полтави.

У лютому виповнюється рік з моменту відкриття першого інформаційного «Кабінету людини літнього віку» в м. Києві. Цей кабінет був відкритий на базі поліклініки ДАКХ «Артем». За період з лютого по грудень 2013 р. у «Кабінет людини літнього віку» звернулися **427 пацієнтів**. У «Кабінет» могли звернутись будь-які люди віком від 60 років, які бажали визначити свій серцево-судинний ризик та отримати інформацію щодо первинної і вторинної профілактики ССЗ. Місце розташування кабінету наклало певний відбиток на контингент пацієнтів, які туди звертались. Основну частину їх становлять працівники ДАКХ «Артем». Частіше звертались чоловіки – 234 особи (54,80%), середній вік яких становив 71±7,4 року. Відповідно до анамnestичних даних було визначено, що 2/3 респондентів (77,05%) мали обтяжену спадковість (мали близьких родичів, які перенесли ІМ, інсульт, атеросклеротичне ураження судин нижніх кінцівок). Четверть пацієнтів продовжували працювати, незважаючи на пенсійний вік. На жаль, 32,31% мали згубну звичку палити, що, звичайно, підвищувало ризик розвитку у них ССЗ.

Для аналізу розповсюдженості артеріальної гіпертензії (АГ) враховувалися дані про підвищений систолічний АТ ≥140 мм рт. ст. та/або діастолічний АТ ≥90 мм рт.ст. при двократному визначенні АТ. На момент обстеження АГ була виявлена у 293 (68,61%) респондентів. Було виявлено, що в цій популяції ІМТ > 25 кг/м² (тобто надлишкову вагу та ожиріння) мають 57,61% осіб. При цьому ожиріння (ІМТ > 30 кг/м²) спостерігалось у 20,61% від загального числа тих, хто звернувся для оцінки факторів ризику. В обстеженій популяції відповідно до аналізу анамnestичних даних цукровий діабет мали 12,64% респондентів.

При оцінці ризику смерті від ССЗ на найближчі 5 років життя (за модифікованою шкалою SCORE) було визначено, що серед тих, хто звернувся, дуже високий ризик мають 10,30% пацієнтів, високий – 63,46%, помірний – 21,07% і низький – 5,17%.

Усім пацієнтам відповідно до визначеного у них ризику було надано рекомендації з модифікації способу життя, а також, у разі необхідності, направлення до лікарів-експертів.

Результати аналізу отриманих даних показують, що розповсюдженість серцево-судинних факторів ризику серед респондентів віком від 60 років є досить високою. Ці дані можуть бути стимулом для продовження просвітницької роботи з населенням, особливо серед людей літнього віку. Рання інформаційна обізнаність щодо впливу шкідливих звичок, необхідності достатньої фізичної активності, дотримання принципів здорового харчування – обов'язкові умови профілактики та лікування ССЗ.

4-34-КРД-РЕЦ-0214



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

ЗА ПІДТРИМКИ:  **SANDOZ**
a Novartis company

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: **Здоров'я України**



А.Э. Багрий

Все ли сделано для оптимизации терапии ХСН: накапливаем опыт применения ивабрадина

Крупные клинические исследования, проведенные за последние десятилетия в области изучения сердечно-сосудистых заболеваний, способствовали существенному прогрессу в их диагностике, оценке, лечении и профилактике. Этот прогресс в полной мере коснулся и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Несмотря на это, прогноз при ХСН продолжает оставаться крайне неблагоприятным.

В условиях реальной клинической практики при ХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) II-IV функциональных классов (ФК) по NYHA смертность в течение одного года остается не менее 10%. А результаты европейского обсервационного исследования PILOT свидетельствуют о том, что ежегодная частота осложнений (включая смертность от всех причин и количество госпитализаций, связанных с сердечной недостаточностью) составила 35,8% для острой сердечной недостаточности и 17,6% — для ХСН.

Не подлежит сомнению, что лечение пациентов с ХСН по-прежнему представляет достаточно сложную задачу, основные цели терапии включают уменьшение риска сердечно-сосудистых (СС) осложнений и улучшение качества жизни.

Одним из важных недавних достижений в лечении обсуждаемого контингента больных является использование ивабрадина для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) при ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ с синусовым ритмом (у подобных пациентов применение ивабрадина в крупном рандомизированном контролируемом исследовании SHIFT было ассоциировано как с уменьшением степени выраженности клинических проявлений ХСН, так и с замедлением ремоделирования ЛЖ, улучшением фракции его изгнания, уменьшением дилатации ЛЖ, улучшением прогноза).

Негативное влияние чрезмерно высокой ЧСС на прогноз убедительно продемонстрировано в многочисленных эпидемиологических исследованиях. Наличие тахикардии признается независимым фактором СС-риска, важность контроля ЧСС подчеркивается в недавних нормативных документах, включая рекомендации по лечению пациентов со стабильной стенокардией, а также с ХСН (2012 г.).

Среди ЧСС-снижающих препаратов у лиц с ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ обычно используются бета-адреноблокаторы (ББ) и ивабрадин*. Во многих случаях комбинированное применение Кораксана с ББ представляется оптимальным вариантом ЧСС-снижающей стратегии, что продемонстрировано в целом ряде недавно опубликованных сообщений (Amosova E., Andrejev E., Zaderey I., Rudenko U., Ceconi C., Ferrari R. (2011), Cardiovasc Drugs Ther 25:531-537).

В настоящем сообщении представлены данные проспективного открытого клинического исследования, целью которого было сравнить результаты сочетанного титрования ивабрадина (Кораксана) + ББ (n=36) и изолированного титрования ББ (n=33) у постинфарктных больных с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ и синусовым ритмом.

У всех пациентов, вошедших в исследование, отмечалась ХСН II-III ФК по NYHA, фракция изгнания ЛЖ у всех была менее 40%, при ЧСС ≥ 70 в минуту. Клиническая характеристика участников представлена в таблице 1. До включения в исследование все пациенты по различным причинам (в первую очередь, вследствие низкой приверженности) в течение не менее 2 мес не получали ББ. Базовая терапия включала ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина 2 (БРА), диуретики, антагонисты альдостерона, в части случаев — дигоксин, статины.

В качестве бета-адреноблокатора использовался карведилол (его титрование проводилось в обеих группах больных по общепринятым принципам: начальная доза составляла 3,125 мг 2 раза в сутки с последующим удвоением ее при возможности не реже 1 раза в 2 нед. Целевая доза составляла 100 мг/сут или максимально переносимая в пределах этой целевой дозы).

В группе пациентов, где использовалось сочетанное титрование Кораксана (ивабрадина) и ББ, с 1-2-го дня начала титрования ББ к лечению добавлялся Кораксан в начальной дозе по 5 мг 2 раза в день, в последующем через 1 мес при сохранении ЧСС ≥ 70 в минуту дозу Кораксана увеличивали до 7,5 мг 2 раза в день (то есть 15 мг/сут).

В обеих группах больных до начала лечения и при его завершении оценивали общеклинические лабораторные

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов	
	Total (n=69)
Возраст (годы)	62,9 $\pm$ 12,1
Мужчины	46 (66,7)
ИМТ, кг/м ²	28,4 $\pm$ 4,1
ФВ ЛЖ (%)	37,0 $\pm$ 5,9
ЧСС, уд/мин	82,4 $\pm$ 11,2
САД (мм рт. ст.)	132,5 $\pm$ 13,8
ДАД (мм рт. ст.)	76,6 $\pm$ 9,6
Стенокардия I ФК	14 (20,3)
Стенокардия II ФК	37 (53,6)
Стенокардия III ФК	4 (5,8)
NYHA II / NYHA III	28 (40,6)/41 (59,4)
Анамнез	
Время от последнего ИМ, годы	2,0 $\pm$ 1,5
АКШ	13 (18,8)
Стентирование	26 (37,7)
Инсульт/ТИА	9 (13,0)
Артериальная гипертензия	39 (56,5)
Сахарный диабет	17 (24,6)
ХПН	24 (34,8)
Курит сейчас или курил ранее	39 (56,5)
Лечение	
ИАПФ/БРА	61 (88,4)/8 (11,6)
Дигоксин	25 (36,2)
Петлевые/тиазидные диуретики	59 (85,5)
АМР	42 (60,9)
Аспирин	63 (91,3)
Варфарин	6 (8,7)
Статин	62 (89,8)

Таблица 2. Динамика ЧСС, фракции изгнания ЛЖ и дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой в обследованных группах				
	ББ		ББ + Кораксан	
	Исходно	5 мес	Исходно	5 мес
ЧСС покоя, уд/мин	83,1 $\pm$ 10,6	70,2 $\pm$ 4,4	82,7 $\pm$ 11,3	61,6 $\pm$ 3,1 *
ФВ ЛЖ, %	36,9 $\pm$ 6,1	38,7 $\pm$ 6,8	37,4 $\pm$ 6,3	41,3 $\pm$ 6,9
6-минутная ходьба, м	465,3 $\pm$ 87,6	527,2 $\pm$ 90,6	458,4 $\pm$ 93,2	574,4 $\pm$ 102,3*

*Различия между группами больных достоверны, p<0,05.

функционального состояния как минимум на один функциональный класс NYHA по сравнению с больными, у которых ББ титровался изолированно (36%) (p<0,05).

• Период титрования ББ составил 1,9 $\pm$ 0,4 мес в группе Кораксан + ББ и 2,8 $\pm$ 0,6 мес в группе изолированного титрования ББ (p<0,05). Причем пациенты, получавшие Кораксан + ББ, достигли более высокой дозы карведилола к концу наблюдения (37,8 $\pm$ 16,3 мг/сут) по сравнению с больными, которым титровали только карведилол (30,9 $\pm$ 15,3 мг/сут). Несмотря на более низкую достигнутую дозу карведилола у пациентов, которым титровали только карведилол, к концу наблюдения систолическое артериальное давление (САД) в этой группе было достоверно ниже, чем в группе участников, получавших Кораксан + ББ (p<0,05) — таблица 3.

Таблица 3. Динамика уровней САД в ходе титрования		
	ББ (n=36)	Кораксан + ББ (n=33)
	САД (мм рт. ст.)	САД (мм рт. ст.)
Исходно	131,4 $\pm$ 13,6	133,6 $\pm$ 12,7
5 мес	116,4 $\pm$ 7,8	123,5 $\pm$ 5,7 *

*Различия между группами больных достоверны, p<0,05.

• Переносимость ББ: в 6 случаях пациенты отмечали мышечную или общую слабость и в 2 случаях — преходящую обструкцию бронхов, эти побочные эффекты были выражены незначительно и не потребовали отмены препарата.

• Переносимость терапии Кораксан + ББ: в 3 случаях отмечалось снижение ЧСС покоя до уровня 40-50 уд/мин, которые не сопровождалось развитием синкопе или изменений проводимости. Этот эффект был преходящим и не потребовал отмены ивабрадина ни у одного из пациентов.

Данное исследование имеет несомненные ограничения, главными из которых являются его открытый протокол (без рандомизации), а также небольшое количество участников. Безусловно, требуется дальнейшее изучение такого лечебного подхода в более крупных и продолжительных исследованиях.

Несмотря на эти ограничения, по всей вероятности изучавшийся вариант лечебной тактики (с практически одновременным назначением ББ и Кораксана с последующим их совместным титрованием) позволяет получить ряд достаточно важных преимуществ в сравнении с изолированным титрованием ББ, которые будут ценными в условиях повседневной клинической практики. Такой подход позволит:

• обеспечить более ранний, но в то же время плавный и безопасный контроль ЧСС, что даст возможность на более раннем этапе улучшить гемодинамические условия функционирования ЛЖ, а это, в свою очередь, обеспечит более значительное улучшение переносимости физической нагрузки, а также уменьшение выраженности клинических проявлений ХСН;

• улучшить качество титрования ББ с сокращением периода титрования и достижением более высокой дозы ББ.

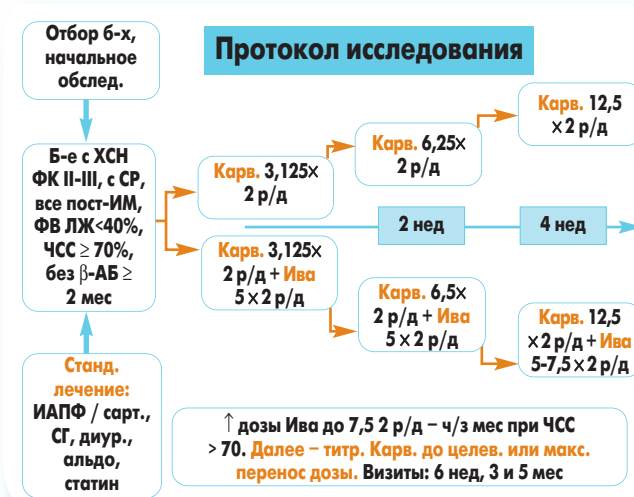


Рис. Протокол исследования

показатели, ЧСС, артериальное давление, регистрировали ЭКГ, оценивали эхокардиографические параметры, дистанцию 6-минутной ходьбы, достигнутую дозу ББ, переносимость лечения. Протокол исследования представлен на рисунке.

Продолжительность наблюдения составила 5 мес.

Были достигнуты следующие результаты:

• Сочетанное титрование Кораксана привело к более существенному достоверному снижению ЧСС, а также приросту дистанции 6-минутной ходьбы и увеличению фракции изгнания ЛЖ (все p<0,05) — таблица 2.

• Большее количество пациентов, принимавших комбинацию Кораксана с ББ (58%), достигли улучшения

* В Украине ивабрадин зарегистрирован под торговым названием Кораксан®, р/с № UA/3905/01/01, № UA/3905/01/02 (приказы МЗ Украины № 750 от 01.09.2010, № 318 от 28.04.2012).

Кораксан®

Ивабрадин 10-15 мг в сутки в 2 приема

Снижает риск сердечно – сосудистой смерти и госпитализаций по СН^{1,2}

Показан пациентам с ХСН, синусовым ритмом и ЧСС ≥ 70 уд/мин



КОРАКСАН® (Р/п № UA/3905/01/01, № UA/3905/01/02 (затверджено наказом МОЗ України № 750 від 01.09.2010; дата останнього перегляду (наказ МОЗ України №318) 28.04.2012). **Склад і лікарська форма***. Кораксан 5 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містять 5 мг івабрадіна. Кораксан 7,5 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містять 7,5 мг івабрадіна. Як допоміжну речовину містять лактозу. **Показання. Лікування ІХС.** Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії у пацієнтів з ІХС та нормальним синусовим ритмом. Кораксан показаний: дорослим пацієнтам, які мають протипоказання чи обмеження до застосування аденоблокаторів (ББ); у комбінації з ББ у пацієнтів, стан яких є недостатньо контрольованим при застосуванні оптимальної дози ББ. **Лікування ХСН.** Зниження ризику розвитку серцево-судинних (СС) подій (СС смерті або госпіталізації з приводу погіршення ХСН) у дорослих пацієнтів із симптомною ХСН, синусовим ритмом та ЧСС ≥ 70 уд/хв.

**** Спосіб застосування та дози. Призначають дорослим. Початкова доза для лікування пацієнтів з ІХС та пацієнтів з ХСН – 5 мг івабрадіну перорально двічі на день під час сніданку та вечері. Залежно від відповіді на лікування, при ІХС дозу івабрадіну можна збільшити до 7,5 мг двічі на день через 3-4 тижні лікування; при ХСН – через 2 тижні.***

Якщо при ХСН ЧСС на рівні між 50 та 60 уд/хв дозу 5 мг івабрадіну двічі на день залишають незміненою. Якщо ЧСС зменшується < 50 уд/хв у спокої або наявні симптоми, обумовлені брадикардією (запаморочення, слабкість, артеріальна гіпотензія), івабрадин 7,5 мг необхідно зменшити до 5 мг, або 5 мг до 2,5 мг двічі на день. Якщо під час лікування ЧСС лишається < 50 уд/хв або якщо симптоми брадикардії тривають, застосування препарату необхідно припинити. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого компонента препарату. Брадикардія (ЧСС у спокої < 60 уд/хв) до початку лікування. Кардіогенний шок. Гострий інфаркт міокарда. Тяжка артеріальна гіпотензія (артеріальний тиск $< 90/50$ мм рт. ст.). Тяжка печінкова недостатність. Синдром «слабкості синусового вузла». Синоатріальна блокада. Наявність у пацієнта штучного водія ритму. Нестабільна стенокардія. АВ-блокада III ступеня. Комбінація з інгібіторами Р450 3A4 сильної дії: протигрибкові препарати похідні азолу (кетоназол та ітраконазол), макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), протівірусні препарати (нелфінавір, ритонавір) та нефазодон. Період вагітності та годування груддю. **Особливості застосування***. Аритмії. Ивабрадин не рекомендовано застосовувати пацієнтам з фібриляцією передсердь та іншими видами аритмій, які впливають на функцію синусового вузла. Під час лікування івабрадином рекомендується регулярний клінічний моніторинг за станом пацієнтів з метою своєчасної діагностики розвитку миготливої аритмії. Пацієнтам з АВ-блокадою II ступеня не рекомендовано призначати івабрадин. Не рекомендовано призначати івабрадин пацієнтам, у яких ЧСС у стані спокою до початку лікування становить менше ніж 60 уд/хв. Якщо під час лікування ЧСС у спокої знижується нижче 50 уд/хв або пацієнт відчуває симптоми, які є проявами брадикардії, дозу необхідно поступово зменшити або застосування препарату припинити. Застосування з блокаторами кальцевих каналів верапамілом або дилтіаземом не рекомендоване. Інсуліт. Ивабрадин не рекомендовано призначати пацієнтам відразу після перенесеного інсуліту. Функція сітківки. З обережністю слід призначати пацієнтам з пігментним ретинітом. Пацієнтам з артеріальною гіпотензією івабрадин призначати з обережністю. Фібриляція передсердь. Кардіоаритмії. Проводити ДС-кардіоверсію, яка не є невідкладною, рекомендується не раніше ніж через 24 години після останнього прийому івабрадіну. Пацієнтам, які мають подовжений інтервал QT вродженого генезу або приймають препарати, що подовжують інтервал QT, слід уникати застосування івабрадіну. До складу препарату входить лактоза. **Взаємодії***. Протипоказане одночасне застосування івабрадіну та сильних інгібіторів СYP3A4. Не рекомендовано до застосування у комбінації з інгібіторами СYP3A4 помірної дії (дилтіазем та верапаміл). Застосовувати з обережністю: Інші інгібітори СYP3A4 помірної дії, грейпфрутовий сік, стимулятори СYP3A4. Вагітність та лактація: протипоказано застосування івабрадіну. Необхідно брати до уваги при керуванні автомобілем та при роботі з механізмами * можливе виникнення тимчасового порушення зору (поява світлових спалахів перед очима або розмиття бачення внаслідок раптової зміни інтенсивності світла). **Побічні реакції***. Найчастіші: фотопсії (фосфени). Часті: головний біль, розмите бачення, нудота, брадикардія, АВ-блокада I ступеня (на ЕКГ – подовження інтервалу PQ), шлуночкова екстрасистолія. Нечасті: Еозинофілія, гіперурикемія, сінкопе, вертиго, підвищене серцебиття, надшлуночкова екстрасистолія, гіпотензія, диспное, нудота, запор, діарея, ангіоневротичний набряк, висипання, м'язові спазми, астения, втома, підвищення креатиніну плазми. Рідкі: еритема, свербіж, кропив'янка, нездужання. **Передозування***. Передозування може призвести до тяжкої та тривалої брадикардії. Тяжкі форми брадикардії потребують симптоматичної терапії у спеціалізованих закладах. **Властивості***. КОРАКСАН® (івабрадин) знижує виключно ЧСС, діючи шляхом селективного та специфічного інгібування f-каналів синусового вузла серця, контролює спонтанну діастолічну деполяризацію синусового вузла. Ивабрадин дозозалежно зменшує ЧСС. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 14 таблеток у блістері; по 2 або по 4 блістери в картонній коробці.

Представництво Ле Лаборатуар Серв'є в Україні: Київ, вул. Воровського, 24, тел.: (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40.

www.servier.com

*За детальною інформацією звертайтеся до повної інструкції для медичного застосування препарату.

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

1. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376:875-885.

2. Böhm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol. 2013;102(1):11-22.

Современное состояние кардиоваскулярной профилактики в Европе и Украине: результаты исследования EUROASPIRE IV

29 ноября 2013 г. на базе Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика состоялась международная онлайн-видеоконференция, посвященная результатам исследования EUROASPIRE IV, которое проводилось на протяжении 2012-2013 гг. с участием 76 медицинских центров 26 стран Европы, в том числе Украины. Генеральным спонсором мероприятия стала фармацевтическая компания STADA.

Основатель и экс-президент Европейской ассоциации по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации (EACPR), профессор кардиоваскулярной медицины Дэвид А. Вуд (Международный центр сердечно-сосудистого здоровья, Имперский колледж, г. Лондон, Великобритания) представил слушателям результаты EUROASPIRE IV и поделился собственным видением профилактики сердечно-сосудистой (СС) патологии в будущем.



— Сравнительный анализ результатов трех исследований EUROASPIRE I (1995-1996 гг.), EUROASPIRE II (1999-2000 гг.) и EUROASPIRE III (2006-2007 гг.) продемонстрировал отсутствие положительных тенденций в отношении эффективности контроля уровня артериального давления (АД) и распространенности такого серьезного фактора риска, как курение.

Поэтому было принято решение о проведении исследования EUROASPIRE IV, основной целью которого было осуществление мониторинга ситуации в области вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших острый коронарный синдром (ОКС), операцию аортокоронарного шунтирования или транслюминальную баллонную ангиопластику. Причиной проведения столь масштабного популяционного исследования является высокий уровень кардиоваскулярных катастроф и смертности в популяции больных очень высокого и высокого риска.

Данные в отношении распространенности основных факторов СС-риска среди участников, полученные в ходе проведения исследования EUROASPIRE IV, несколько отличались от подобных показателей у пациентов, принимавших участие в EUROASPIRE II и EUROASPIRE III. Так, значительно увеличилась частота встречаемости ожирения, особенно среди лиц молодого возраста; достоверно увеличилась распространенность сахарного диабета (СД). В то же время медикаментозный контроль АД, уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и глюкозы крови значительно улучшился по сравнению с данными исследований EUROASPIRE II и EUROASPIRE III, хотя достижение целевых уровней этих показателей в клинической практике по-прежнему остается серьезной проблемой. Крайне важно, что отмечено увеличение частоты назначений и постоянного приема антиагрегантов, β -блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, сартанов и статинов. Данные EUROASPIRE IV показали, что в лечении и профилактике основных СС-осложнений удалось достичь больших успехов, хотя говорить о полной победе сегодня рано. Результаты этого исследования демонстрируют, что основными проблемами вторичной СС-профилактики являются трудности в обеспечении модификации образа жизни больных высокого риска. Между тем врачи не используют полностью возможности, которыми они располагают, чтобы донести до пациентов важность немедикаментозной профилактики СС-заболеваний.

Эти возможности показаны, в частности, в ходе работы программы EUROACTION, охватившей восемь стран Европы. Целью программы было обеспечение профессионального консультирования больных высокого СС-риска и их семей в области вторичной профилактики. Основой этой программы стало обучение методам модификации образа жизни и разъяснение роли отказа от курения, изменения характера питания, физических нагрузок, контроля массы тела, АД, уровня липидов и гликемии в улучшении прогноза.

Результаты программы свидетельствовали о высокой эффективности такого подхода. Так, увеличилось количество пациентов, изменивших характер питания и достигших целевых значений АД, в том числе — в группе больных СД.

Таким образом, программа EUROACTION продемонстрировала, какие результаты может принести настойчивость врачей и установление с пациентами партнерских отношений.

Корнелия Коцева, консультант-кардиолог, научный руководитель исследования EUROASPIRE IV (Национальный институт сердца и легких, Имперский колледж, г. Лондон)



сообщила, что результаты исследований последних лет продемонстрировали огромный разрыв между положениями доказательной медицины в области СС-профилактики и их применением в кардиологической практике как на госпитальном, так и амбулаторном этапах.

Это подтвердили и результаты исследования EUROASPIRE IV, в ходе которого проводилась оценка распространенности факторов риска у пациентов с ИБС, а также соответствия врачебных назначений современным стандартам лечения этого заболевания.

В исследовании принимали участие больные ИБС мужского и женского пола не старше 80 лет, госпитализированные в период последних 6 мес — 3 лет в связи с плановыми или неотложными аортокоронарным шунтированием, чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ), ОКС.

Согласно результатам исследования распространенность ожирения среди пациентов, участвовавших в исследовании, составила 37,6%, центрального ожирения — 58,2%. Количество больных, у которых удалось достичь рекомендуемых показателей АД (более 140/90 мм рт. ст.), составило 43% (при этом 42% мужчин и 44% женщин). Контроль АД ($\leq 140/90$ мм рт. ст.) в соответствии с европейскими рекомендациями по лечению артериальной гипертензии, АГ (2012) достигался только у 53% пациентов.

Превышение целевого уровня холестерина (ХС) ЛПНП отмечалось в 69% случаев, целевые уровни этого показателя на фоне гиполипидемической терапии удавалось достичь только у 34% больных.

Распространенность СД составила 27%, при этом уровень гликемии натощак >7 ммоль/л был зафиксирован у 13% пациентов без установленного диагноза СД. В целом показатель распространенности этого заболевания среди участников EUROASPIRE IV составил 38%. Рекомендуемый уровень глюкозы в крови у пациентов с СД отмечался в 15% случаев. Также установлено, что целевого уровня гликизированного гемоглобина удалось достичь примерно у 30% больных.

Результаты теста на толерантность к глюкозе показали, что только у 33,7% пациентов с ИБС уровень глюкозы в крови соответствует нормальным показателям. У 40,2% больных был впервые выявлен СД.

Уровень физической активности участников с ИБС оценивали с помощью шкалы IPAQ. Наиболее высокий уровень физической активности отмечен у пациентов, проживающих в Германии.

Помимо вышеуказанных показателей, анализировали приверженность больных к назначаемой терапии. Установлено, что 94% пациентов принимали антиагреганты, 83% — β -блокаторы, 75% — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны и почти 86% — статины.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что, несмотря на повышение частоты назначения антигипертензивных и гиполипидемических препаратов, контроль АД и уровня липидов не улучшился. Кроме того, настораживает высокая распространенность СД, как впервые выявленного, так и уже установленного, и его неудовлетворительный терапевтический контроль.

Таким образом, большинство больных ИБС ведут образ жизни, не соответствующий современным рекомендациям по СС-профилактике, и не достигают целевых значений АД, уровня липидов и глюкозы крови. Улучшению ситуации будет способствовать обеспечение доступа всех пациентов к профилактическим кардиологическим программам, в рамках которых предоставляется профессиональная помощь как в модификации образа жизни, так и в осуществлении медикаментозной профилактики.

Национальный координатор по EUROASPIRE IV в Украине, доктор Анжей Пайк (Польша) в ходе выступления



отметил, что в Польше в настоящее время наблюдается наиболее низкий уровень кардиоваскулярной смертности среди стран Восточной Европы и Балтии. Тенденция к снижению уровня смертности от ИБС наблюдалась еще в середине 1990-х гг., а заметное снижение отмечается с 2004 г. Существенный вклад в этот процесс обеспечило внедрение современных технологий при терапии

пациентов с ОКС и ИБС, однако наиболее важную роль сыграло строгое соблюдение европейских стандартов медикаментозного лечения и профилактики СС-заболеваний и активная коррекция факторов риска. Так, вклад интенсивной коррекции факторов риска в снижение смертности от ИБС составил 54%. В то же время жесткое соблюдение рекомендаций по лечению больных инфарктом миокарда способствовало резкому увеличению частоты назначения антиагрегантов, β -блокаторов, тромболитических препаратов, статинов и, как следствие, снижению уровня внутригоспитальной смертности при этом заболевании. Например, частота использования статинов при ОКС возросла с 35 до 83% за период 1999-2000 гг., что в значительной степени способствовало увеличению выживаемости таких пациентов.

Однако результаты исследования EUROASPIRE IV продемонстрировали, что определенные этапы лечения и профилактики ИБС требуют усовершенствования. Отмечено, что больные с ОКС недостаточно охвачены программами реабилитации. Это стало поводом для проведения в 2013 г. научно-практических конференций, посвященных этой проблеме с привлечением не только кардиологов, но и врачей смежных специальностей.

Доктор Анжей Пайк отметил, что мониторинг ситуации в области кардиоваскулярной заболеваемости и смертности не только способствует повышению эффективности профилактики и лечения СС-заболеваний, но и позволяет заметить и проанализировать эти улучшения.

Главный специалист по профилактической медицине Департамента здравоохранения г. Москвы, доктор медицинских наук, профессор Нана Вачиковна Погосова поделилась опытом организации мероприятий по СС-профилактике, направленных на снижение СС-заболеваемости и смертности на популяционном уровне, в Российской Федерации.



Профессор Н.В. Погосова напомнила, что одной из новых глобальных целей ООН, провозглашенных во время 67-й Генеральной Ассамблеи в сентябре 2011 г., является снижение смертности от неинфекционных заболеваний в мире на 25% к 2025 г. Эта цель может быть достигнута только в случае снижения СС-смертности на 40%, поскольку значимое снижение уровня смертности от онкологических заболеваний и СД в ближайшей перспективе представляется весьма затруднительным.

В РФ начиная с 2003 г. отмечается четкая тенденция к снижению СС-смертности. Во многом это происходит благодаря закреплению значимости профилактики неинфекционных заболеваний как приоритетного направления развития системы здравоохранения на правовом уровне, а также разработке и внедрению государственных и региональных программ по профилактике и лечению СС-заболеваний и формированию здорового образа жизни.

В рамках одной из таких программ в РФ с 2008 по 2011 год было создано 55 региональных сосудистых центров и 146 первичных сосудистых отделений. Это увеличило доступность для населения высокотехнологичных методов лечения и профилактики сосудистых заболеваний, например, количество ЧКВ за период 2004-2011 гг. увеличилось в 5 раз.

И все же ведущая роль в снижении СС-смертности принадлежит не высокотехнологичным методам лечения СС-заболеваний (их вклад составляет 25-55%), а профилактике и коррекции факторов риска (вклад — 45-75%).

В период 2010-2011 гг. в РФ созданы профилактические государственные центры здоровья. Они представляют собой новые структуры в российской системе здравоохранения, работа которых направлена на первичную СС-профилактику путем проведения обучающих мероприятий по коррекции питания, отказа от курения. Главная цель создания таких центров — формирование у населения осознания рисков, сопряженных с неинфекционными заболеваниями, и создание мотивации для изменения образа жизни. В 2013 г. в РФ стартовала программа диспансеризации населения, направленная на выявление не только СС-заболеваний, но и факторов риска. Первые результаты этой программы показали, что среди всех обследованных доля лиц с высоким и очень высоким СС-риском составляет 22,5%, с низким и умеренным — 32%. Таким образом, есть все основания надеяться, что начатая работа будет способствовать дальнейшему снижению уровня СС-смертности в РФ, помогая приблизиться к мировым стандартам.

Национальный координатор по EUROASPIRE IV в Украине, заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Марина Николаевна Долженко



сообщила, что в исследовании EUROASPIRE IV участвовали восемь клинических центров г. Киева. Результаты исследования продемонстрировали высокую частоту приема больными антиагрегационных препаратов (более 90%), β-адреноблокаторов (78%), блокаторов ренин-ангиотензиновой системы — ИАПФ или сартанов (74%). Что касается выявления и контроля важнейших факторов риска, то приходится констатировать низкую осведомленность украинских пациентов, перенесших инфаркт миокарда, АКШ и стентирование, об уровнях собственного АД и липидов крови. В то же время даже при назначении терапии, направленной на коррекцию факторов риска, эффективность лечения практически не контролируется врачами. Так, при высокой частоте приема гиполипидемических препаратов (80% больных, включенных в исследование, получали гиполипидемическую терапию) значения общего ХС <4,5 ммоль/л были достигнуты только в 51% случаев. У 61% участников, принимавших гиполипидемические препараты, уровень ХС ЛПНП оказался выше 2,5 ммоль/л, у 88% — выше 1,8 ммоль/л. Между тем пациенты, принимавшие участие в исследовании EUROASPIRE IV, относятся к категории высокого и очень высокого СС-риска, и целевыми для них являются значения ХС ЛПНП ≤2,5 ммоль/л и ≤1,8 ммоль/л. Таким образом, для Украины актуальной задачей является не только повышение осведомленности больных в области СС-профилактики, но и преодоление врачебной инертности.

Главный кардиолог Министерства здравоохранения Украины, руководитель отдела симптоматических артериальных гипертензий Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко рассказал о современных медико-социальных проблемах АГ в Украине.



АГ — заболевание, сопряженное с высоким риском тяжелых инвалидизирующих осложнений и смерти. Как известно, течение АГ и дальнейший прогноз заболевания во многом зависят от количества и выраженности факторов риска. Относительный риск общей смертности при наличии АГ составляет 1%, при сочетании АГ с двумя факторами риска — 1,6%, и у пациентов с АГ и тремя факторами риска — 3,8%.

АГ занимает ведущее место в структуре СС-заболеваний в Украине. Неуклонный рост этого показателя, наблюдающийся с 1999 г., объясняется проведением государственной программы профилактики и лечения АГ (1999-2010 гг.), одной из целей которой было улучшение диагностики этого заболевания, особенно среди сельского населения. Результаты оценки эффективности терапии АГ, которые проводились в рамках этой программы, оказались весьма неутешительны. Так, охват медикаментозным лечением больных АГ составил 38% среди городского и сельского населения, а его эффективность среди городских пациентов не превышала 14%, среди сельского — 8%. Однако работа в рамках программы способствовала некоторому уменьшению распространенности cerebro-васкулярных заболеваний за счет улучшения контроля АД и увеличения продолжительности жизни пациентов с СС-заболеваниями в среднем на один год и один месяц.

Для изменения сложившейся ситуации был принят ряд мер, направленных как на дальнейшее увеличение выявления АГ, так и на повышение эффективности ее лечения. В 2011 г. междисциплинарной рабочей группой МЗ Украины разработан унифицированный клинический протокол первичной, экстренной и вторичной (специализированной) медицинской помощи больным с гипертонической болезнью. 25 апреля 2012 г. Кабинетом Министров Украины был запущен пилотный проект внедрения государственного регулирования цен на лекарственные средства для лечения лиц с гипертонической болезнью. Действие проекта распространяется на генерические лекарственные средства для лечения АГ, которые зарегистрированы в Украине и производятся в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики. В перечень антигипертензивных препаратов, стоимость которых подлежит частичному или полному возмещению, вошли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента эналаприл, лизиноприл; β-блокаторы бисопролол, метопролол, небиволол; антагонисты кальция амлодипин и нифедипин. В 2013 г. вышло постановление Кабинета Министров Украины по вопросу усовершенствования реализации пилотного проекта, которое предусматривало дополнение существующего списка комбинированными лекарственными средствами, а также установление трех уровней частичной компенсации. Подобные изменения позволят не только улучшить эффективность лечения АГ, но и уменьшить количество СС-катастроф.

Член Ассоциации кардиологов Украины, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики НМАПО им. П.Л. Шупика Ирина Владимировна Давыдова посвятила свое выступление роли β-блокаторов в лечении СС-заболеваний.



В большом количестве клинических рандомизированных исследований доказана прогностическая роль β-блокаторов. По данным исследований SHEEP, STOp-Hypertension, MRC, HELP, использование β-блокаторов в лечении АГ способствует снижению риска общей смертности на 43%, развития инсульта на 25-47% (в том числе фатального), инфаркта миокарда и СС-смертности — на 27%, в том числе и у пожилых больных. Установлено, что длительный прием β-блокаторов больными, перенесшими острый инфаркт миокарда, позволяет уменьшить общее количество смертей и случаев внезапной смерти (Held, Yusuf, 1993). В исследованиях CIBIS II, US-Carvedilol Programme, MERIT-HF доказано влияние на выживаемость β-адреноблокаторов при лечении пациентов с сердечной недостаточностью, и сегодня применение этих препаратов с целью снижения риска смерти является стандартом ведения таких больных. Таким образом, β-адреноблокаторы являются важным аспектом лечения пациентов с высоким СС-риском, и отказ от назначения этих препаратов может привести к ухудшению не только течения заболевания, но и прогноза.

В то же время существует несколько мифов о побочных эффектах β-блокаторов, которые препятствуют их назначению или обуславливают применение этих препаратов в неадекватных дозах.



В частности, распространенным является мнение о том, что все β-блокаторы противопоказаны больным хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ), СД, облитерирующими заболеваниями периферических сосудов, лицам пожилого возраста. Кроме того, врачи часто опасаются развития у пациентов эректильной дисфункции на фоне приема β-блокаторов.

Безусловно, применение β-блокаторов, как и любых других препаратов, сопряжено с риском развития побочных эффектов. И задача врача состоит в том, чтобы принять решение на основании оценки соотношения «польза/риск». При этом следует помнить, что β-блокаторы —

гетерогенный класс препаратов, свойства которых могут существенно отличаться. Наличие отрицательных эффектов у отдельных его представителей не обязательно означает, что они присущи всем β-блокаторам. На это указывается, в частности, в последней версии рекомендаций по лечению АГ Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC).

Например, доказано, что применение высокоселективного β-блокатора бисопролола даже в максимальной дозе не сопряжено с ухудшением бронхальной проходимости, в отличие от атенолола, который негативно влияет на этот показатель (Chatterje S., 1986).

Более того, в исследовании с применением бисопролола продемонстрировано снижение уровня смертности у постинфарктных пациентов с ХОЗЛ на 40% (Cooperative Cardiovascular Project, 1998). Установлено также, что использование β-блокаторов в схеме лечения больных СД 2 типа, перенесших инфаркт миокарда, снижает уровень смертности в 2 раза (Diabetes Care, 2005).

Сравнительный анализ частоты возникновения эректильной дисфункции на фоне терапии антигипертензивными препаратами различных групп показал, что этот побочный эффект возникает гораздо реже при применении β-адреноблокаторов по сравнению с лечением ингибитором АПФ эналаприлом и антагонистом кальция амлодипином.

Существует мнение, что β-блокаторы могут увеличивать значение центрального аортального давления (ЦАД), уровень которого может существенно отличаться от уровня брахиального давления. В исследовании COMET было показано, что карведилол эффективно снижает уровень ЦАД, в отличие от метопролола, применение которого приводило к увеличению этого показателя.

Таким образом, у пациентов с показаниями к назначению β-блокаторов крайне важно сделать правильный выбор среди препаратов этой группы с учетом их фармакологических свойств и доказательной базы, но не отказываться от их использования.

В качестве примера рассмотрим два наиболее широко применяющихся в клинической практике β-блокатора — бисопролол и карведилол, которые оказывают сопоставимый антигипертензивный эффект. Бисопролол является высокоселективным β-блокатором и снижает АД в основном за счет контроля частоты сердечных сокращений. Неселективный β-блокатор карведилол оказывает антигипертензивный эффект в первую очередь за счет вазодилатации и умеренного снижения частоты сердечных сокращений. Поэтому у пациентов с выраженной тахикардией наиболее оптимальным является назначение бисопролола, а больным с умеренной тахикардией или брадикардией и высоким АД можно назначить карведилол.



Анализ фармакологических свойств и доказательной базы бисопролола и карведилола позволяет сделать следующие выводы о преимуществах применения этих препаратов в различных клинических ситуациях:

- назначение бисопролола является более предпочтительным при лечении пациентов с высоким риском инфаркта миокарда, тахикардиями, у больных с ХСН I-III функционального класса (ФК) преимущественно ишемической этиологии, а также — при наличии таких сопутствующих заболеваний и состояний, как ХОЗЛ, эректильная дисфункция в молодом и среднем возрасте; у пациентов пожилого возраста преимущество бисопролола заключается в отсутствии необходимости титрования дозы;

- карведилол может назначаться пациентам с ХСН I-IV ФК (исследование COPENICUS); он предпочтителен для профилактики внезапной кардиальной смерти, а также — при наличии СД, метаболического синдрома, заболевании почек, периферических сосудов, дегенеративных заболеваний предстательной железы и у пациентов с риском развития брадикардии.

Подготовила **Анастасия Лазаренко**



Антиаритмическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий: расставляем акценты

Лечение пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) состоит из нескольких важных направлений, одним из которых является антиаритмическая терапия, целью которой является не только улучшение качества, но и прогноза пациента. Подробнее о роли антиаритмической терапии, а также о некоторых особенностях ее проведения у таких больных рассказал в беседе с нашим корреспондентом 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.



О.С. Сычев

Какова распространенность ФП в Украине и совпадают ли данные официальной статистики с реальной картиной заболеваемости?

— Распространенность любого заболевания мы можем оценивать как по данным официальной статистики, так и по результатам популяционных исследований.

Что касается ФП, то данные, которые мы получаем из двух основных источников информации, значительно отличаются. Так, официальная цифра не превышает 1,6 на 1000 населения в общей популяции, что в несколько раз меньше данных мировой статистики. Это объясняется особенностями отчетности по статистическим талонам, которые заполняет каждый врач на амбулаторном приеме или при выписке пациентов. В эти талоны вносится название основного заболевания, таким образом, учитывается только идиопатическая ФП, тогда как частота встречаемости ФП, как симптома, сопутствующего основному заболеванию — артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и т.д., не отражается в отчетах.

Более приближенными к европейской и американской статистике выглядят данные, полученные в ходе эпидемиологического исследования, проведенного сотрудниками ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, согласно которым распространенность ФП в городской популяции населения (г. Киев, Соломенский район) составляет 2,4% среди лиц в возрасте 24–60 лет — этот диапазон считается общепринятым в мире для оценки состояния здоровья трудоспособного населения. В общей популяции этот показатель, вероятно, будет выше, учитывая украинскую статистику в области распространенности АГ, ИБС и органической патологии сердца, на фоне которых в большинстве случаев развивается ФП у лиц старших возрастных групп. Поскольку частота встречаемости перечисленных заболеваний увеличивается с возрастом, то заболеваемость ФП является возраст-зависимым показателем. По данным украинских исследований, до 67% пациентов с ФП имеют АГ, и более половины — ИБС. Таким образом, ФП является гораздо более актуальной проблемой в Украине, чем это может показаться, исходя из данных официальной статистики.

У каких пациентов чаще всего возникает ФП, которая требует восстановления ритма?

— Вопрос о том, в каких конкретно случаях требуется восстановление ритма, сегодня до конца не решен, и в новой версии европейских рекомендаций отсутствуют четкие критерии для

восстановления и удержания ритма у пациентов с ФП. В настоящее время решение этого вопроса во многом зависит от позиции и опыта клинического центра и врача, кроме того, учитывается желание пациента и тяжесть симптомов ФП. Тем не менее накопленный клинический опыт позволяет обозначить некоторые критерии, на которые можно ориентироваться: возраст, давность ФП, размеры левого предсердия (ЛП), наличие сопутствующей патологии. Что касается возраста, то мы стараемся осуществлять восстановление ритма у пациентов до 70 лет. Давность ФП — сегодня условный критерий: если ранее считалось нецелесообразным восстанавливать ритм у пациентов с ФП с длительностью течения более одного года, то с внедрением в клиническую практику радиочастотной абляции восстановление и дальнейшее удержание ритма у таких больных стало возможным. Кроме того, исключение составляют больные молодого возраста, которые своевременно не обратились по поводу симптомов ФП. Ожидается, что у пациентов с размером ЛП < 5 см вероятность восстановления и удержания синусового ритма выше по сравнению с пациентами, у которых размер ЛП превышает 5 см. И наконец, у пациентов с сопутствующей кардиальной патологией, например с застойной сердечной недостаточностью, восстановление и удержание синусового ритма будет более трудной задачей.

Результаты первой части международного регистра GARFIELD показали, что у пациентов с ФП, у которых синусовый ритм был восстановлен и удержан в течение года, уровень общей смертности был ниже по сравнению с пациентами с ФП, у которых ритм

восстановлен не был. Это свидетельствует в пользу стратегии восстановления ритма у пациентов с ФП при условии их тщательного отбора с использованием вышеуказанных критериев и других данных, которые, по мнению врача, будут указывать на целесообразность использования этого подхода.

Можно ли восстанавливать синусовый ритм амбулаторно, без наблюдения врача?

— Характер рекомендаций по амбулаторному восстановлению ритма отличается в зависимости от разных факторов, например от того, какое лечение получает пациент. Так, если пациент находится на терапии амиодароном, ритм может быть восстановлен увеличением дозы этого препарата. Такой подход особенно эффективен в первые часы после возникновения пароксизма.

Амбулаторное восстановление ритма возможно также с применением антиаритмического препарата (ААП) I класса пропафенона в соответствии со стратегией «таблетка в кармане».

Рекомендации по восстановлению ритма в амбулаторных условиях можно давать только пациентам без выраженной органической патологии сердца, инфаркта миокарда в анамнезе, без застойной сердечной недостаточности, выраженной гипертрофии левого желудочка сердца и с фракцией выброса > 40%.

Однако это возможно при выполнении нескольких условий. Во-первых, эта методика может быть рекомендована только в случае успешной предварительной апробации в условиях стационара под наблюдением врача, поскольку пропафенон как препарат I класса у части пациентов может вызвать

трансформацию ФП в трепетание предсердий с высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС) и изменением соотношения предсердно-желудочкового проведения. При коэффициенте предсердно-желудочкового проведения 1:1 происходит резкое увеличение ЧСС и развитие желудочковой тахикардии.

Второе условие, при котором возможно амбулаторное назначение пропафенона, — это частота пароксизмов ФП не чаще чем 1 раз в месяц.

Как долго следует принимать ААП пациентам с персистирующей формой ФП?

— Если пароксизмы ФП спровоцированы особыми внешними факторами, то даже после первого эпизода мы назначаем ААП на срок не менее 1 мес с целью предотвращения электрофизиологического ремоделирования предсердий. Главным показателем эффективности антиаритмической терапии является успешное восстановление и удержание ритма при приеме ААП в целевых дозировках.

Что касается пациентов с длительным течением ФП и восстановленным ритмом, то все зависит от частоты возникновения пароксизмов, хотя четких рекомендаций на сегодня не существует. В целом считается, что при частоте эпизодов ФП более 1 раза в 3 мес требуется назначение постоянной терапии ААП.

Наиболее известным и широко применяемым в клинической практике ААП является амиодарон. Какое место этот препарат занимает в современных рекомендациях и каковы его преимущества перед ААП I класса и сotalолом?

— Амиодарон — один из наиболее эффективных ААП с широким спектром действия, что находит отражение в современных рекомендациях по лечению нарушений ритма сердца. В рекомендациях 2012 г. амиодарон — препарат резерва у пациентов с ФП без органической патологии сердца, с ИБС, АГ и препарат первого выбора (как наиболее безопасный) при наличии сердечной недостаточности, в том числе застойной (рис. 1).

Амиодарон относится к ААП III класса, но обладает электрофизиологическими свойствами препаратов всех четырех основных классов ААП. В отличие от других ААП амиодарон оказывает минимальное воздействие на миокард и его применение сопряжено с гораздо меньшим риском развития жизнеугрожающих аритмогенных эффектов по сравнению с ААП IA класса. Кроме того, амиодарон обладает свойствами β-адреноблокаторов, которые нивелируют эффект удлинения интервала QT, свидетельствующего об

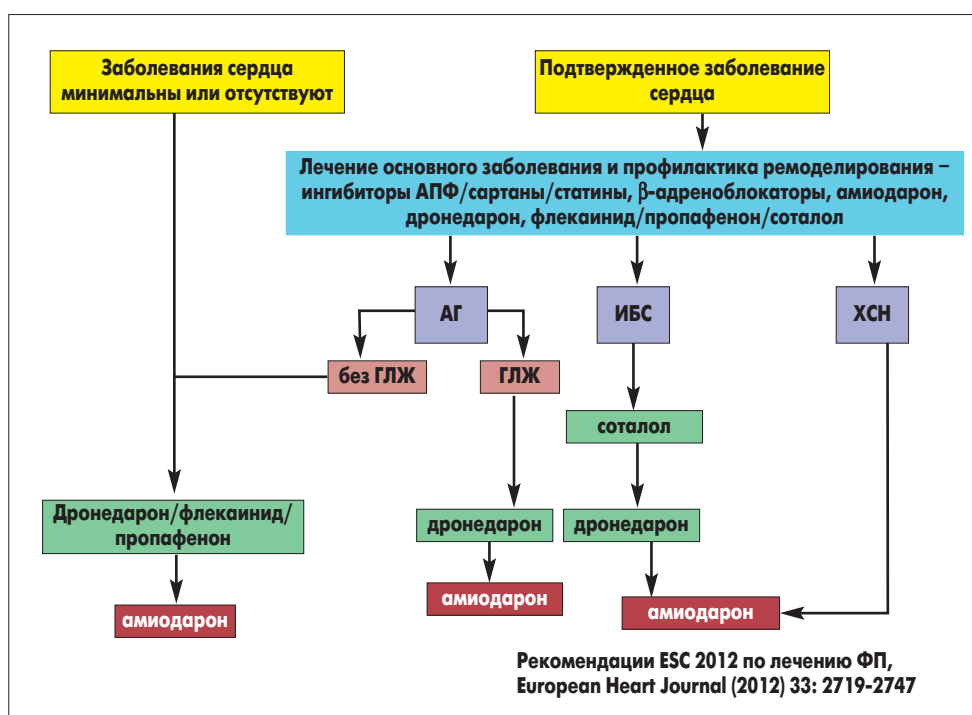


Рис. 1. Выбор ААП для удержания синусового ритма (ESC, 2012)

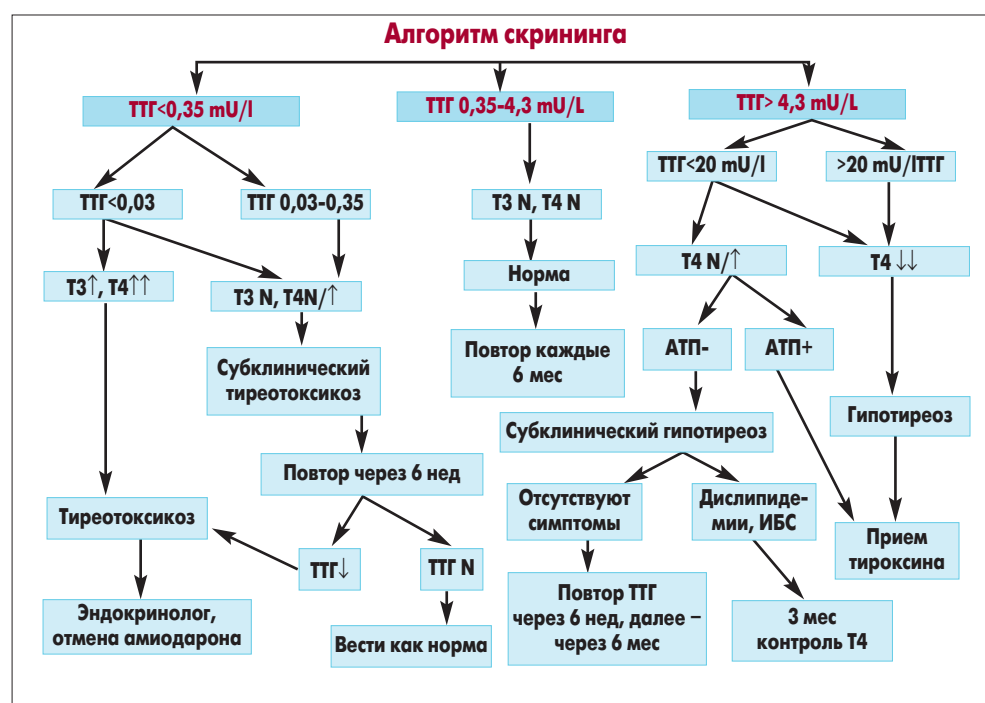


Рис. 2. Скрининг гормонов щитовидной железы у больных, принимающих амиодарон (Американская тироидологическая ассоциация, 2009)

электрической нестабильности миокарда, за счет уменьшения частоты сердечных сокращений.

Амиодарон используется как для восстановления, так и для удержания синусового ритма после проведения медикаментозной и электрической кардиоверсии. Эффективность амиодарона в удержании синусового ритма у пациентов с ФП сравнивали с таковой других ААП в нескольких исследованиях. Во всех исследованиях амиодарон (Кордарон) превосходил по эффективности ААП IA и IC классов. Так, в канадском исследовании СТАФ у больных с пароксизмальной или персистирующей формами ФП амиодарон

в поддерживающей дозе 200 мг/сут обеспечил сохранение синусового ритма в 65% случаев, тогда как на фоне терапии пропафеноном или соталолом только у 37% больных не были отмечены рецидивы на протяжении периода наблюдения, который составил в среднем 16 мес. В проспективном плацебо-контролируемом исследовании SAFE-T пациенты с ФП в течение 12-54 мес получали амиодарон (поддерживающая доза 200 мг/сут), либо соталол, либо плацебо. После года наблюдения рецидивы ФП отмечены у 82% больных, получавших плацебо, 60% пациентов, получавших соталол, и только у 35% больных, получавших амиодарон.

С участием нашей клиники было проведено многоцентровое украинское исследование, в котором изучали эффекты Кордарона в лечении пациентов с ФП и сердечной недостаточностью при его назначении для восстановления и последующего сохранения синусового ритма. На фоне лечения Кордароном синусовый ритм удалось сохранить примерно 75% пациентов. Не менее важными являются результаты, полученные через 1,5 года после окончания исследования при проведении ретроспективного анализа выполнения пациентами врачебных рекомендаций. Оказалось, что у пациентов, продолжавших принимать Кордарон после выписки из стационара в соответствии с рекомендациями врача (56% больных), гораздо реже наблюдались рецидивы пароксизмов ФП и ни в одном случае не развилась постоянная форма ФП.

У пациентов, принимавших ААП, которые не соответствовали врачебным рекомендациям или отказались от дальнейшего приема любых ААП, постоянная форма ФП развивалась гораздо чаще, причем у больных, не получавших никакого лечения, — более чем в 50% случаев. Таким образом, эффективность амиодарона в восстановлении и сохранении синусового ритма у пациентов с ФП доказана в рандомизированных исследованиях и подтверждена в реальной клинической практике.

? Какие подходы разработаны сегодня к назначению амиодарона пациентам с патологией щитовидной железы?

— В настоящее время разработаны четкая схема исходного обследования пациентов с ФП и алгоритм действий

в отношении больных, у которых на фоне лечения амиодароном развился тиреотоксикоз или гипотиреоз. Этот алгоритм включает контроль ряда показателей, помогающих оценить функцию щитовидной железы: уровень тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), антител к тиреопероксидазе (АТП) (рис. 2). При использовании этого алгоритма врач сможет обеспечить не только эффективность, но и безопасность терапии амиодароном у таких пациентов. Развитие гипотиреоза не является показанием к отмене антиаритмической терапии — в этой ситуации заместительную терапию тироксином можно проводить на фоне приема амиодарона. Что касается пациентов с развившимся тиреотоксикозом, то решение об отмене или продолжении терапии амиодароном должно быть принято врачом, исходя из конкретной ситуации с учетом того, с какой целью этот препарат был назначен. Продолжение лечения амиодароном возможно, например, если оно проводится с целью первичной или вторичной профилактики фатальных желудочковых аритмий или любых других аритмий с тяжелой клинической симптоматикой, которые не удается устранить другими ААП.

В заключение следует отметить, что амиодарон применяется в клинической практике более 45 лет, являясь сегодня золотым стандартом антиаритмической терапии. Эффекты амиодарона хорошо изучены у разных категорий пациентов, и в настоящее время альтернативы этому препарату в некоторых клинических ситуациях не существует.

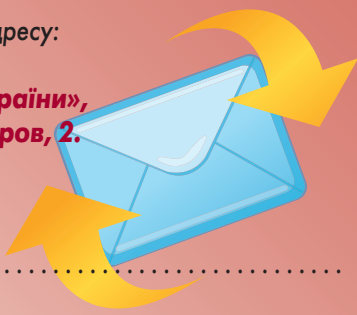
Подготовила **Наталья Очеретяная**



Анкета читателя

Заполните анкету и отправьте по адресу:

**«Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.**



Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

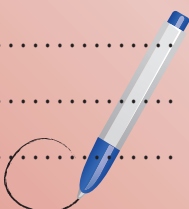
корпус квартира

Телефон: дом

раб.

моб.

E-mail:



Нам важно знать Ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Кардіологія. Ревматологія.

Кардіохірургія?»

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Ю.И. Карпенко, д.м.н., заведующий кафедрой внутренней медицины и сердечно-сосудистой патологии
Одесского национального медицинского университета

Фиброз миокарда и аритмии: прогнозирование эффекта катетерной абляции

Нарушения сердечного ритма в большинстве случаев в своей основе имеют органический субстрат. Чаще всего этим субстратом являются фиброз миокарда, рубцы после перенесенных инфарктов, миокардитов или других инфильтративных заболеваний. В определенных случаях развитие и прогрессирование заболевания, его исход, ответ на терапию определяется именно количеством и локализацией фиброза в миокарде желудочков или предсердий. Особенно важно, что фиброз миокарда, его гомогенность или неоднородность напрямую связаны с развитием желудочковых аритмий (ЖА) и фибрилляции предсердий. Катетерная радиочастотная абляция (КРА) сегодня рассматривается как терапия выбора при устойчивых нарушениях сердечного ритма, рефрактерных к медикаментозной терапии. Эффективность ее во многом определяется структурным ремоделированием миокарда, объемом фиброзно измененных участков миокарда. В данной работе мы хотим показать значение фиброза при ЖА и фибрилляции предсердий и оценить эффективность лечения катетерной абляции в зависимости от степени фиброзно-рубцовых изменений желудочков и предсердий.

В структуре сердечно-сосудистой смертности нарушения сердечного ритма составляют порядка 30%. Половина больных с ИБС умирают внезапно в результате острых фатальных аритмий, прежде всего это ЖА: желудочковые тахикардии (ЖТ) и фибрилляция желудочков (Аliot E., Stevenson W., Almendral-Garrote J.M. et al., 2009). Наиболее часто ЖА возникают у больных с ИБС, особенно перенесших распространенный инфаркт миокарда. В США — 350 тыс. человек умирают ежегодно от аритмической внезапной смерти (ВС). Стандартом лечения и профилактики ЖА и ВС в развитых странах сегодня является профилактическая имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов (Zipes D., Camm A., Borggrefe M., 2006). Ежегодное количество имплантаций и замен имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) в США превысило 250 тыс. В странах ЕС более 400 тыс. больным имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы (Danish ICD Register, 2013).

! В настоящее время главным критерием отбора больных для имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики является фракция выброса (ФВ) менее 35% независимо от нозологической формы заболевания.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора у этих больных и частые срабатывания устройства способствуют существенному снижению риска аритмической смерти — больные практически не умирают из-за фатальных аритмий (Poole J., Johnson G., Hellkamp A. et al., 2008). Однако у них наблюдается резкое прогрессирование сердечной недостаточности (СН), которое напрямую зависит от количества срабатываний дефибриллятора. У больных с СН, у которых регистрировали два и более случаев возникновения разрядов ИКД, смертность увеличилась в 8 раз в результате прогрессирования СН. Поэтому так важно уменьшить количество срабатываний ИКД у больных с СН прежде всего за счет уменьшения частоты эпизодов мономорфной ЖТ.

! В то же время при умеренно сниженной и даже нормальной ФВ часть больных после инфаркта миокарда (ИМ) и при ишемической

кардиопатии, которым не показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора умирают внезапно от ЖА. В связи с этим требуются дополнительные критерии определения маркеров ВС у этих пациентов (Della Bella P., Francesca B., Dimitris T., 2013).

Концептуально любая структурная патология миокарда, сопровождающаяся развитием некроза/фиброза может формировать условия для развития ЖА по механизму re-entry (Marchlinski F., 2008). Чем больше фиброзно-рубцовых изменений в миокарде левого/правого желудочков, тем выше вероятность ЖА по механизму re-entry и, соответственно, тем хуже прогноз.

Сегодня большое внимание патофизиологов и клиницистов привлекает в первую очередь количественная и качественная оценка фиброза/рубца мышцы левого желудочка — ЛЖ (Zipes D., Camm A., 2012). Консолидированный рубец/фиброз не способен к проведению импульса и не может быть непосредственным источником ЖА.

! В развитии патологического аритмогенеза основное значение имеет перинфарктная зона с элементами коллагена, фиброза и жизнеспособного миокарда, который обладает свойствами замедленного проведения, т.е. условиями для формирования аритмий по механизму повторного входа — re-entry.

Именно эта перинфарктная зона гетерогенного миокарда является морфологическим и электрофизиологическим субстратом для формирования ЖА. Наличие перинфарктной зоны, определяемой методом контрастного усиления магнитно-резонансной томографии (КУ-МРТ) сердца является мощным предиктором общей смертности после ИМ (Yan T., 2006).

Этиология фиброза/рубцов миокарда

Большое количество заболеваний приводит к формированию диффузного и локального крупно- и мелкоочагового фиброза, которые вызывают задержку контрастного вещества в миокарде. К основным относятся: ИБС, перенесенные ИМ, гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), аритмогенная правожелудочковая дисплазия, дилатационная кардиомиопатия,

миокардит, саркоидоз, амилоидоз, злокачественные опухоли миокарда (первичные и вторичные). В Латинской Америке в этот перечень входит также болезнь Шагаса (Zipes D., Camm A., Borggrefe M., 2006).

Из перечисленных нозологий наибольшую практическую значимость имеет ишемическая болезнь сердца, которая сопровождается формированием фиброза/рубца.

Методы определения рубца/фиброза миокарда

К методам, детектирующим рубец/фиброз миокарда относятся: КУ-МРТ, эхокардиография — speckle tracking, сцинтиграфия миокарда, компьютерная томография, многоканальное поверхностное ЭКГ-картирование, электроанатомическое картирование (ЭАК) — измерение амплитуды внутрисердечного сигнала, или вольтажное картирование (Mazen T., 2013). В клинической практике аритмолога наибольшее распространение получили КУ-МРТ и вольтажное картирование. В последние годы идет активное изучение и сравнение этих методов детекции и визуализации фиброза.

Фиброз миокарда и КУ-МРТ

Повышение контрастности МРТ при исследовании ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда достигается с помощью внутривенного болюсного введения контрастного вещества гадолиния (Galperin H., 2010). В течение первых 30 секунд прохождения контраста через миокард оценивается микроциркуляция или перфузия миокарда — первый пик прохождения контраста. После этого молекула гадолиния диффундирует в интерстициальное пространство и накапливается там, затем постепенно выводится почками. Нормальный миокард содержит небольшое количество интерстициальной жидкости. Соответственно, после первой минуты введения гадолиния нормальный миокард не усиливается в своем свечении (brightening).

Фиброзный/рубцовый миокард содержит повышенное количество интерстициальной жидкости, и в среднем через 5 мин максимальная концентрация контрастного вещества в нем значительно превышает таковую в здоровом миокарде (Hunold P., 2005). Эти участки визуализируются как более яркие по сравнению со



Ю.И. Карпенко

здоровым миокардом. Фазовая оценка прохождения и накопления гадолиния позволяет оценить перфузию миокарда в первой фазе и визуализировать рубцовую ткань или зону инфаркта во второй (поздней фазе) — так называемое позднее усиление (late enhancement).

Феномен позднего усиления миокарда гадолинием не является специфичным только для ишемического повреждения. Тем не менее существуют особенности пространственного распределения зон фиброза/рубца при основных патологиях, сопровождающихся формированием фиброза. Ишемические рубцы (постинфарктный кардиосклероз) «привязаны» к коронарной циркуляции и анатомии главных коронарных артерий, чаще бывают субэндокардиальными или трансмуральными и распространяются от эндокарда к эпикарду. Неишемическое повреждение с последующим фиброзом и, соответственно, зоны усиления контрастным веществом не коррелируют с коронарным кровоснабжением и носят более диффузный характер.

Проведено большое количество клинических исследований, определяющих роль КУ-МРТ в оценке прогноза острого инфаркта миокарда. Оценивается роль данных КУ-МРТ как предикторов ближайшего и отдаленного прогноза после коронарных интервенций и операций аортокоронарного шунтирования. Установлено, что объем, морфология рубца/фиброза коррелируют с риском смерти (Yan T. et al., 2006), возникновения спонтанных ЖА (Scott J. et al., 2011) и индуцирования ЖА при электрофизиологическом исследовании — ЭФИ (Bello P. et al., 2007, 2013).

Возможности КУ-МРТ в четком разграничении зон гетерогенного миокарда были показаны в экспериментальном исследовании, проведенном М. Рор в 2013 г. В этом исследовании была создана фантомная модель сердца свиньи в МРТ-катушке. Экспериментальный инфаркт вызывался путем перекрытия коронарной артерии баллоном с последующей реперфузией. Через два месяца животных скарифицировали. Было проведено

сравнение точных гистологических срезов миокарда с данными КУ-МРТ, абсолютно соответствующими зонам гистологических срезов. Миокард был классифицирован как 1) здоровый, 2) пограничная зона и 3) консолидированный рубец. Результаты гистопатологического исследования экспериментального инфаркта у свиньи показали, что в здоровом миокарде содержание фиброза составляло менее 20%, в пограничной зоне – 20-70% и в зоне консолидированного рубца – более 70%.

В последние годы проводятся работы в оценке не только объема фиброза, но и его качественных характеристик. В экспериментальной модели инфаркта миокарда у собак было показано, что увеличение количества фиброза ассоциируется с гетерогенным проведением в мышце ЛЖ и склонностью к развитию экспериментальных аритмий (Goete A., 2011).

В клинической практике представляет интерес исследование роли фиброза у больных с ГКМП. При этом заболевании происходит увеличение количества фиброзной ткани с изменением структуры мышцы ЛЖ. Основная причина смерти лиц с ГКМП – это фатальные ЖА и прогрессирующая недостаточность кровообращения. Аутопсия у больных ГКМП, умерших внезапно, показала увеличение количества фиброза более 15% общей массы ЛЖ. Образование фиброза у больных ГКМП в 8 раз выше, чем при других сердечно-сосудистых заболеваниях, сопровождающихся гипертрофией миокарда. В настоящее время принята классификация фиброза у больных ГКМП (Anderson A., 1979). Выделяют интерстициальный, заместительный, периваскулярный, субэндокардиальный фиброз миокарда.

Связь объема фиброза межжелудочковой перегородки и ЖА у больных с ГКМП изучалась в работе V. Almaas et al., 2013. Согласно результатам аутопсии межжелудочковой перегородки у больных ГКМП, общее содержание фиброза у больных без ЖА, составляло 6,15%, а при наличии ЖА достигало 30,71%. Интерстициальный фиброз составил – 2,12 и 23,61% соответственно. Выводы данной работы: у лиц с ГКМП увеличено содержание интерстициального и заместительного фиброза, но только интерстициальный фиброз коррелирует с риском ЖА. Трактовка результатов этой работы: область ЛЖ, где интерстициальный фиброз перемежается с жизнеспособным миокардом, более уязвима и склонна к развитию re-entry ЖА. КУ-МРТ способна выявлять зоны интерстициального фиброза и может использоваться в стратификации риска ЖА у лиц с ГКМП. Связь между объемом рубца и количеством ЖА у больных ИБС с ИКД изучалась в работе P. Scott, 2011. 64 пациента с ИКД после перенесенного ИМ наблюдались в течение 19±1 мес. ИКД сработал у 19 (30%). Регрессионный анализ Cox показал выраженную связь между объемом фиброза, количеством сегментов трансмурального повреждения, риском ЖА и количеством срабатываний ИКД. Автор делает вывод, что оценка фиброза по данным КУ-МРТ должна учитываться для определения показаний к имплантации кардиовертера-

дефибриллятора и стратификации риска ВС наряду с оценкой ФВ и наличия ЖА.

КУ-МРТ и катетерная абляция

Данные предварительно проведенной КУ-МРТ были использованы для проведения катетерной абляции ЖТ у больных с неишемической кардиомиопатией (F. Bogun, 2009). КУ-МРТ выполнена у 29 больных с ЖТ и сниженной ФВ, в среднем 37±9%. Данные КУ-МРТ, определяющие локализацию и распространенность зон фиброза миокарда, интегрировались трехмерным электроанатомическим образом, полученным при проведении внутрисердечного ЭФИ. Рубец выявлен у 19 из 29 пациентов. У 5 больных локализация рубца была преимущественно эндокардиальной и устранена эндокардиальной абляцией в этой зоне. У 4 – рубец/фиброз локализовался преимущественно эпикардиально и устранен эпикардиальной абляцией. У 4 – локализация зоны фиброза была интрамуральной. В этих случаях абляция была неэффективной. Авторы пришли к выводу, что КУ-МРТ у большинства лиц с неишемической кардиомиопатией выявляет аритмогенный субстрат и позволяет планировать стратегию катетерной процедуры (эндокардиальный или эпикардиальный подход).

Каналы замедленного проведения в области рубца – критический перешеек re-entry желудочковых тахикардий

М. Josephson в 1977 г. впервые доказал наличие при ЖТ зон-каналов критического замедления проведения импульса (каналы медленного проведения), так называемого критического перешейка (isthmus). Элиминация критического перешейка приводит к устранению ЖТ (хирургическая резекция, криоабляция, радиочастотная абляция (Bourke J., Campbell R., McComb J., 1999). Зона замедленного проведения – критический перешеек/канал – является главным компонентом цикла re-entry и целью КРА (Stevenson W. et al., 2012).

Локализация петли re-entry в 70% всех ишемических ЖТ эндокардиальная и в 30% – эпикардиальная, чаще при нижних ИМ. Картирование ЛЖ с помощью трехмерных навигационных систем позволяет определить каналы замедленного проведения с высокой, но не абсолютной точностью. Недостатками этой методики являются инвазивность и связанные с этим осложнения. Поэтому разработка неинвазивных методов детекции каналов замедленного проведения представляет огромный научный и клинический интерес.

В 2011 г. группой ученых из университета Барселоны (Perez-David E., Arnal A. et al.) была выдвинута гипотеза о том, что каналы медленного проведения импульса в рубцовой зоне миокарда, определяемые методом внутрисердечного вольтажного картирования совпадают с зонами-каналами гетерогенного миокарда (КГМ) внутри/рядом с рубцом, определяемые методом контраст-усиленной МРТ. Было обследовано 36 пациентов после перенесенного ИМ: 18 – с документированными ЖТ и 18 – без ЖТ. КГМ определялись у 88% с ЖТ и 33% – без ЖТ (p<0,001).

Эндокардиальное вольтажное картирование у лиц с ЖТ выявило 26 каналов замедленного проведения у 17 из 18 больных. Все каналы совпадали по локализации и ориентации с КГП, выявленными методом КУ-МРТ. Таким образом, электрофизиологические каналы замедленного проведения у больных с устойчивыми ЖТ могут определяться по данным КУ-МРТ. Анализ КГМ полезен для стратификации риска ЖТ и может улучшить результаты катетерной абляции ЖТ (Perez-David E., 2011; Desjardins et al., 2009).

Фиброз предсердий и фибрилляция предсердий

Хорошо известно, что распространенность ФП увеличивается с возрастом. Еще в 2002 г. в исследовании Goette A. et al. был проведен регрессионный анализ возраста и объема фиброза. Была получена четкая значимая линейная зависимость этих показателей (r=0,17; p<0,01).

Взаимосвязь между объемом фиброза в левом предсердии (ЛП) и количеством случаев послеоперационной ФП прослежена Goette A. et al. (2002). При объеме фиброза до 15% у 16% пациентов в послеоперационном периоде развилась ФП; при объеме фиброза 15-23% – у 21% больных и при объеме фиброза 23-32% ЛП – у 33%.

Революционные исследования, проведенные группой N. Marrouch из университета штата Юта (2009-2013) показали значение фиброза в развитии ФП. Было показано, что эффективность КРА фибрилляции предсердий и количество рецидивов аритмии после абляции прямо зависят от объемного содержания фиброза в ЛП.

КУ-МРТ применялась для изучения структурного ремоделирования/фиброза до процедуры КРА. Была предложена стадийная классификация фиброза ЛП: стадия 1 – менее 5% фиброза; стадия 2 – от 5 до 20% фиброза; стадия 3 – от 20 до 35% фиброза; стадия 4 – более 35% фиброза в ЛП.

Структурное ремоделирование и рецидивы ФП

Рецидивы ФП после катетерных абляций, по данным N. Marrouch, возникли у 29% больных. Прослеживается четкая связь между количеством рецидивов и стадией фиброза ЛП. Стадия 1 – рецидивы возникли у 14%; стадия 2 – 28% рецидивов; стадия 3 – 35% рецидивов; стадия 4 – 56% рецидивов. Период наблюдения составил в среднем 415 дней.

В недавно завершившемся исследовании DECAAF trial (Delayed-Enhancement MRI Determinant of Successful Catheter Ablation for Atrial Fibrillation, 2013) КУ-МРТ и катетерная абляция ФП была проведена 261 больному в 15 центрах США, Европы, Австралии. В этом исследовании получены достаточно неожиданные выводы.

Единственным предиктором массы фиброза миокарда является артериальная гипертензия. Длительность ФП, возраст, тип ФП, сопутствующая патология – не являются предикторами увеличения массы фиброза миокарда. Многомерный анализ факторов риска рецидивов (возраст, пол, АГ, СН, СД, пороки сердца, объем ЛП,

тип ФП, тип процедуры) показал, что единственным предиктором рецидива ФП является исходное количество фиброза. Увеличение фиброза на 1% повышает риск рецидива ФП на 6,3%.

Что мы знаем сегодня о фиброзе в ЛП? В экспериментальных исследованиях у животных установлен диффузный характер фиброза в предсердиях. Однако МРТ, проведенная у больных с ФП показала, что фиброз всегда локальный. Локализация фиброза в задней стенке встречается у 100% пациентов с ФП и составляет 57% общего объема фиброза.

Знание основной локализации фиброза в ЛП должно изменить методику катетерной абляции. До настоящего времени краеугольным камнем КРА фибрилляции предсердий была изоляция легочных вен. Сегодня зоной основного интереса может стать задняя стенка ЛП.

Улучшение прогноза после успешной КРА желудочковых аритмий

В недавнем метаанализе (Armendral J., 2012) проанализированы результаты восьми исследований у 319 пациентов с низкой ФВ (менее 35%), которым проведена абляция ЖТ без имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Пациенты наблюдались в среднем 2,4 года. Эффективность процедуры составила 75%, и рецидивы отмечены в 25% случаев. В этом же исследовании убедительно показано, что после успешной абляции ЖТ радикально уменьшается риск ВС. Внезапная смерть наступила только у 8 больных (2,5%), что составило 1,2% в год.

Рассматривая вопрос о профилактической абляции ЖТ, необходимо определить пациентов, у которых будет наибольшая польза от такого вмешательства. Методика неинвазивного выявления анатомического субстрата (каналов замедленного проведения) в миокарде ЛЖ на основе компьютерного анализа интенсивности сигнала по данным контрастусиленной магнитно-резонансной томографии позволит выявить больных, которым процедура профилактической абляции аритмогенного субстрата может значительно улучшить клинический прогноз. Вопрос о необходимости имплантации кардиовертера-дефибриллятора до/после абляции этим больным остается открытым.

Сегодня есть четкое представление, что ЖТ могут быть успешно устранены методом КРА с минимальным количеством рецидивов. Учитывая, что фибрилляция желудочков в большинстве случаев индуцируется ЖТ, абляция каналов замедленного проведения ЛЖ должна уменьшить количество эпизодов фибрилляции желудочков и, следовательно, сердечно-сосудистую смертность.

Основываясь на данных последних исследований, сегодня мы можем говорить, что катетерная модификация аритмического субстрата левого и правого желудочков при тяжелых поражениях миокарда принципиально может изменить течение и прогноз заболеваний, по крайней мере – в аспекте профилактики и лечения жизнеугрожающих аритмий.

Л.В. Журавлева, д.м.н., профессор, Н.А. Лопина, Харківський національний медичний університет

Современная стратегия ведения пациентов с артериальной гипертензией

В ходе 23-й ежегодной научной конференции, проведенной 14-17 июня 2013 г. в г. Милане (Италия) Европейским обществом по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension – ESH), были представлены совместные рекомендации ESH и Европейского общества по кардиологии (European Society of Cardiology – ESC) с некоторыми существенными изменениями по ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

В рекомендациях 2013 г. показана динамика изменения распространенности и эффективности лечения АГ в Европе. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), контроль артериального давления (АД) в странах Восточной Европы остается недостаточно эффективным, о чем свидетельствует рост смертности от инсультов.

Прогностическое значение отводится измерению уровня АД в домашних условиях, его роли в диагностике и лечении АГ наряду с суточным мониторингом АД, так как показатели амбулаторного мониторинга уровня АД лучше коррелируют с риском повреждения органов-мишеней и кардиоваскулярными исходами по сравнению с показателями офисного мониторинга АД. В рекомендациях подчеркнута значимость измерения АД в ночное время; даны определения гипертензии «белого халата» и маскированной гипертензии, бессимптомного поражения органов-мишеней, в том числе сосудов; кардиоваскулярных факторов риска и общей оценки сердечно-сосудистого (СС) риска; пересмотрено прогностическое значение избыточной массы тела и абдоминального ожирения при АГ, гипертензии в молодом возрасте. В стратегии лечения изменились рекомендации, касающиеся начальной терапии у лиц с высоким нормальным уровнем АД; либерализован подход к выбору начальной монотерапии; пересмотрена схема приоритетных двухкомпонентных комбинаций гипотензивных препаратов; предложен новый алгоритм для достижения целевых значений АД; расширен раздел, касающийся терапевтических стратегий в особых клинических ситуациях; пересмотрены руководства по лечению АГ у лиц пожилого возраста; особое внимание уделено новым подходам к лечению резистентной АГ.

Принятие решения о начале антигипертензивной терапии

Согласно рекомендациям ESH/ESC 2013 решение о назначении антигипертензивной терапии должно основываться на суммарном уровне риска, при этом помимо степени АГ при выборе тактики лечения необходимо учитывать наличие или отсутствие других факторов кардиоваскулярного риска и повреждения органов-мишеней. У больных АГ, у которых отсутствуют сопутствующие заболевания, влияющие на прогноз, и поражения органов-мишеней, для оценки риска рекомендуется использовать Европейскую систему SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). При наличии у пациентов с АГ сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета (СД), хронической болезни почек (ХБП) или значительного повышения одного из факторов (например, уровня АД $>180/110$ мм рт. ст.) кардиоваскулярный риск оценивается как высокий или очень высокий; при наличии бессимптомных поражений органов-мишеней он также оценивается как высокий.

В отличие от предыдущих рекомендаций ESH/ESC 2007, фармакотерапия не рекомендована пациентам с высоким нормальным АД (систолическим АД (САД) 130–139 мм рт. ст. или диастолическим АД (ДАД) 85–89 мм рт. ст.) даже при наличии факторов риска и поражения органов-мишеней в связи с отсутствием данных доказательной медицины, подтверждающих эффективность такой тактики. Больным АГ 1 степени с низким или умеренным кардиоваскулярным риском медикаментозную терапию назначают при

неэффективности изменения образа жизни. Немедленное начало фармакотерапии рекомендовано всем пациентам с АГ 2 и 3 степени (САД ≥ 160 мм рт. ст. или ДАД ≥ 100 мм рт. ст.) при любом уровне СС-риска, а также больным АГ 1 степени и высоким кардиоваскулярным риском (поражением органов-мишеней, ССЗ, СД, ХБП 3 стадии и выше). У пожилых пациентов медикаментозное лечение рекомендовано при САД ≥ 160 мм рт. ст. Антигипертензивная терапия также может быть назначена больным в возрасте <80 лет при уровне САД 140–159 мм рт. ст. при условии ее хорошей переносимости.

Принятие решения о начале гипотензивного лечения у лиц с гипертензией «белого халата» основывается на данных исследования SystEur (Systolic Hypertension in Europe), полученных в ходе анализа показателей у таких пациентов; у них была доказана меньшая эффективность фармакотерапии в снижении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности по сравнению с таковыми у больных, имеющих устойчивую АГ. Поэтому рекомендации в когорте пациентов с гипертензией «белого халата» ограничиваются изменением образа жизни. Медикаментозная терапия в этой группе рекомендована только при наличии метаболических нарушений, бессимптомного поражения органов-мишеней, что обуславливает высокий кардиоваскулярный риск. У лиц с замаскированной гипертензией рекомендуется использование начальной тактики по изменению образа жизни в сочетании с медикаментозной терапией, так как эти пациенты имеют высокий СС-риск.

Целевые уровни АД

По результатам проведенных рандомизированных клинических исследований (РКИ) эксперты ESC и ESH сделали вывод о необходимости снижения уровня САД до <140 мм рт. ст. у лиц с низким и умеренным кардиоваскулярным риском, что закреплено в настоящих рекомендациях. Недавно проведенный субанализ РКИ FEVER (Felodipine Event Reduction Study), которые длятся более 10 лет, показал снижение СС-событий у пациентов без ССЗ и СД при уменьшении уровня САД до 137 мм рт. ст. в сравнении с таковыми показателями при САД 142 мм рт. ст. Такой целевой уровень САД также рекомендован пожилым пациентам. Приводимые в предыдущих рекомендациях целевые значения снижения САД до $<130/80$ мм рт. ст. у больных с высоким СС-риском и СД, у которых в анамнезе присутствуют ССЗ, ХБП, не нашли подтверждения в завершившихся РКИ и проведенных метаанализах. В частности, в исследовании Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), которое проводили у пациентов с СД, не было показано достоверного преимущества по уменьшению кардиоваскулярных событий у пациентов со снижением среднего уровня САД <119 мм рт. ст. в сравнении с таковыми показателями у лиц с уменьшением среднего уровня САД до 133 мм рт. ст. Недавно заверченный метаанализ исследований по оценке эффективности снижения уровня АД у больных ХБП также не показал преимуществ более агрессивной тактики в отношении СС- и почечных событий. Таким образом, на смену концепции о снижении уровня АД «чем ниже, тем лучше» пришла гипотеза о J-образной его зависимости, согласно которой пользы от значительного снижения САД или ДАД меньше, чем от их снижения до более умеренных значений.

В то же время в достаточно крупном метаанализе S. Lewington и соавт., в котором объединены данные 1 млн пациентов с АГ, приведены крайние значения снижения САД до 115 мм рт. ст. и ДАД до 75 мм рт. ст., когда возрастает риск возникновения неблагоприятных СС-событий. Снижение ДАД до <90 мм рт. ст. рекомендовано всем больным АГ, кроме пациентов с сопутствующим СД, у которых рекомендован целевой уровень ДАД <85 мм рт. ст. При этом указано, что уменьшение ДАД до уровня 80–85 мм рт. ст. безопасно и хорошо переносится пациентами.

Согласно современным рекомендациям пожилым пациентам в возрасте <80 лет при исходном САД ≥ 160 мм рт. ст. необходимо снижать САД до уровня 140–150 мм рт. ст., а при условии хорошей переносимости терапии может рассматриваться целевой уровень САД менее 140 мм рт. ст. Лицам в возрасте >80 лет при исходном САД ≥ 160 мм рт. ст., согласно данным, полученным в ходе исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), рекомендовано снижение САД до уровня 140–150 мм рт. ст., что достоверно ассоциируется с уменьшением кардиоваскулярных событий и смертности, однако это исследование проводили у пациентов, имеющих хорошее физическое и умственное состояние.

Выбор антигипертензивных препаратов

Результаты крупномасштабного метаанализа M.R. Law и соавт. многочисленных РКИ подтверждают отсутствие клинически значимых различий между основными классами гипотензивных препаратов по способности снижения уровня АД. Диуретики (тиазидные диуретики, хлорталидон и индапамид), β -блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ (ИАПФ) и блокаторы ангиотензина II (БРА) рекомендуются для начального и поддерживающего лечения в качестве моно- или комбинированной терапии (I A). Не существует неопровержимых доказательств того, что основные классы лекарственных препаратов отличаются по

своей способности уменьшать степень кардиоваскулярного риска или риска смерти от СС-осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт. Как отмечают эксперты ESH/ESC 2013, для улучшения прогноза больного АГ более важно снижение давления per se, чем класс используемых препаратов. Каждый класс лекарственных средств имеет свои противопоказания и доказательства благоприятного применения в тех или иных клинических ситуациях в зависимости от сопутствующей патологии и поражения органов-мишеней.

Особые клинические ситуации

Данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что рациональная антигипертензивная терапия существенно улучшает прогноз пациентов с АГ, имеющих сопутствующие заболевания — СС-недостаточность, нефропатию, СД и др.

У лиц пожилого возраста могут использоваться все классы гипотензивных препаратов, однако при наличии изолированной систолической АГ наиболее рациональным является назначение антагонистов кальция и диуретиков.

Пациентам с сопутствующим СД предпочтение следует отдавать блокаторам РААС, особенно при наличии протеинурии и микроальбуминурии. В качестве комбинированной терапии этой группе больных при наличии сопутствующих ишемической болезни сердца и СС-недостаточности рекомендован прием β -блокаторов. При лечении пациентов с АГ и метаболическим синдромом предпочтение следует отдавать блокаторам РААС и антагонистам кальция, так как эти препараты метаболически нейтральны и не ухудшают чувствительность к инсулину. При необходимости дополнительного назначения β -блокаторов предпочтение следует отдавать препаратам с вазодилатирующими свойствами, таким как целипролол, карведилол, небиволол. Применение же диуретиков в качестве дополнительного лечения в этой группе рекомендуется сочетать с калийсберегающими препаратами, в связи с тем что гипокалиемия ухудшает толерантность к глюкозе.

У больных нефропатией для достижения целевых уровней АД рекомендована комбинированная терапия с обязательным включением ИАПФ или БРА, так как именно они более эффективно снижают уровень альбуминурии. Пациентам с ХБП не показано применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов, особенно в комбинации с блокаторами РААС, вследствие потенциальной возможности значительного снижения функции почек и развития гиперкалиемии.

Таблица 1. Лекарственные средства, предпочтительные в конкретных клинических ситуациях

Клиническая ситуация	Препарат
Бессимптомное поражение органов-мишеней	
Гипертрофия левого желудочка	ИАПФ, антагонисты кальция, БРА
Бессимптомный атеросклероз	Антагонисты кальция, ИАПФ
Микроальбуминурия	ИАПФ, БРА
Почечная дисфункция	ИАПФ, БРА
Кардиоваскулярное событие	
Инсульт в анамнезе	Любой препарат, эффективно снижающий АД
Инфаркт миокарда в анамнезе	β -Блокаторы, ИАПФ, БРА
Стенокардия	β -Блокаторы, антагонисты кальция
Сердечная недостаточность	Диуретики, β -блокаторы, ИАПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов
Аневризма аорты	β -Блокаторы
Фибрилляция предсердий, профилактика	БРА, ИАПФ, β -блокаторы или антагонисты минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов
Фибрилляция предсердий, контроль ЧСС	β -Блокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция
ХБП/протеинурия	ИАПФ, БРА
Заболевания периферических артерий	ИАПФ, антагонисты кальция
Другое	
ИБС (у лиц пожилого возраста)	Диуретики, антагонисты кальция
Метаболический синдром	ИАПФ, БРА, антагонисты кальция
СД	ИАПФ, БРА
У беременных	Метилдопа, β -блокаторы, антагонисты кальция
У афроамериканцев	Диуретики, антагонисты кальция

Для профилактики инсультов у больных АГ и у лиц, перенесших инсульты и транзиторные ишемические атаки, рекомендованы к использованию все группы антигипертензивных препаратов при условии эффективного контроля уровня АД. Следует отметить, что уменьшать уровень АД в течение первой недели после перенесенного инсульта не рекомендовано, исключением являются такие пациенты с очень высокими показателями САД, решение о снижении которых принимается индивидуально. В небольшом исследовании CHNIPS (Controlling Hypertension and Hypertension Immediately Post-Stroke) было продемонстрировано положительное влияние приема лизиноприла или атенолола у пациентов с острым инсультом при значениях САД >160 мм рт. ст.

Для лечения больных АГ, недавно перенесших инфаркт миокарда, рекомендовано применение β-блокаторов. Все классы антигипертензивных препаратов могут использоваться в лечении АГ при сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС), однако при наличии стенокардии предпочтение следует отдавать β-блокаторам и антагонистам кальция.

Пациентам с АГ и сопутствующей сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка рекомендован прием диуретиков, β-блокаторов, ИАПФ, БРА и антагонистов минералокортикоидных рецепторов для уменьшения смертности и количества госпитализаций.

У пациентов с высоким риском возникновения фибрилляции предсердий для профилактики, а также снижения частоты рецидивов у лиц с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в качестве антигипертензивной терапии рекомендован прием ингибиторов РААС в комбинации с β-блокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов при наличии сопутствующей сердечной недостаточности.

Всем лицам с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) рекомендовано проведение антигипертензивной терапии. При этом целесообразно применение препаратов, обладающих способностью к ремоделированию миокарда, таких как ингибиторы РААС и антагонисты кальция, что, по данным исследования LIFE, ассоциируется с уменьшением количества СС-событий.

При наличии атеросклероза сонных артерий и атеросклероза периферических сосудов для лечения АГ необходимо отдавать предпочтение ИАПФ и антагонистам кальция в сравнении с диуретиками и β-блокаторами. Рекомендации по выбору антигипертензивных препаратов в зависимости от клинической ситуации представлены в таблице 1.

Комбинированная антигипертензивная терапия

Около 50-75% пациентов с АГ нуждаются в проведении комбинированной терапии. В крупномасштабных РКИ было показано, что достижение целевого уровня АД у больных АГ удавалось только при использовании комбинации двух и более препаратов. В исследовании SHEP в проведении комбинированной антигипертензивной терапии нуждались 45% больных, в исследовании MAPHY — 48,5%, ALLHAT — 62%, STOP-Hypertension — 66%, INVEST — 80%, LIFE — 92%. В настоящее время пациентам с АГ 2-3 степени (САД ≥160 мм рт. ст.), а также высоким кардиоваскулярным риском рекомендовано начинать лечение с комбинации двух антигипертензивных препаратов. Проведенный D.S. Wald и соавт. метаанализ более 40 исследований показал, что комбинация двух лекарственных средств из любых двух групп гипотензивных препаратов способствует снижению уровня АД больше, чем увеличение дозировки средства, используемого в качестве монотерапии.

АГ считается резистентной к лечению, если терапевтическая стратегия, заключающаяся в модификации образа жизни, применении диуретика и двух других антигипертензивных средств, которые относятся к разным группам, не снижает уровень АД до <140/90 мм рт. ст. Резистентная гипертензия

ассоциируется с высоким риском кардиоваскулярных и почечных событий. Большинство таких пациентов нуждаются в применении более трех препаратов для контроля АД.

Одной из причин недостаточно эффективного контроля АД является низкая приверженность к терапии. В популяционных исследованиях показано, что количество больных, забывающих регулярно применять антигипертензивные препараты, через 6 мес составляет более трети, а через год около половины пациентов прекращают назначенное лечение, в то же время ежедневно около 10% больных забывают применять препараты. Комплайенс пациентов можно улучшить путем упрощения режима терапии, уменьшения количества лекарственных средств, применяемых в сутки.

Преимущества комбинированного лечения заключаются в большей вероятности достижения целевых значений АД у большего количества пациентов, что, безусловно, влияет на их комплаенс. Кроме того, комбинированная терапия обуславливает физиологический и фармакологический синергизм между различными группами препаратов, что способствует более выраженному снижению уровня АД, меньшему проявлению побочных действий в сравнении с таковыми при проведении монотерапии, более быстрому достижению целевых уровней АД. При использовании комбинированной антигипертензивной терапии реализуются возможности одновременного воздействия на различные физиологические системы, регулирующие АД; нейтрализации контррегуляторных механизмов, которые включаются при назначении монотерапии и направлены на повышение АД. Бесспорные преимущества имеют фиксированные комбинации двух препаратов или более, а также фиксированные низкодозовые комбинации двух лекарственных веществ в одной таблетке. Благодаря простоте режима приема и титрования дозы использование таких комбинаций повышает приверженность к лечению, потенцирование антигипертензивных эффектов препаратов, входящих в комбинацию; позволяет снизить дозу каждого составляющего лекарственного средства, а следовательно, частоту побочных эффектов; увеличивает количество пациентов, ответивших на лечение; снижает стоимость лечения; предотвращает использование неадекватной комбинации, что в целом улучшает комплаенс больных и повышает контроль над АГ. По данным метаанализа 9 РКИ, выполненного S. Bangalore и соавт., приверженность к терапии при применении фиксированных комбинаций антигипертензивных средств в одной таблетке была на 26% выше, чем при раздельном приеме компонентов комбинации.

Для достижения целевых значений цифр АД рекомендованы стратегии моно- и комбинированной терапии, базирующиеся на первоначальной оценке степени АГ и общего СС-риска. Переход от менее интенсивной к более интенсивной терапевтической стратегии должен осуществляться, когда целевые значения АД не достигнуты (рис. 1).

В соответствии с данными доказательной медицины на основании проведенных РКИ наиболее приоритетными комбинациями в отношении снижения кардиоваскулярного риска и СС-событий являются:

- ИАПФ + диуретик;
- БРА + диуретик;
- ИАПФ + антагонист кальция;
- БРА + антагонист кальция;
- антагонист кальция + диуретик.

Возможные комбинации антигипертензивных препаратов в соответствии с современными европейскими рекомендациями представлены на рисунке 2. Зеленой непрерывной линией обозначены предпочтительные комбинации; зеленой пунктирной — полезные (с некоторыми ограничениями); черными пунктирными линиями — менее проверенные комбинации, применение которых возможно, красной сплошной линией — нереконструируемая комбинация

Комбинация β-блокатора и диуретика может использоваться у больных АГ, но не быть

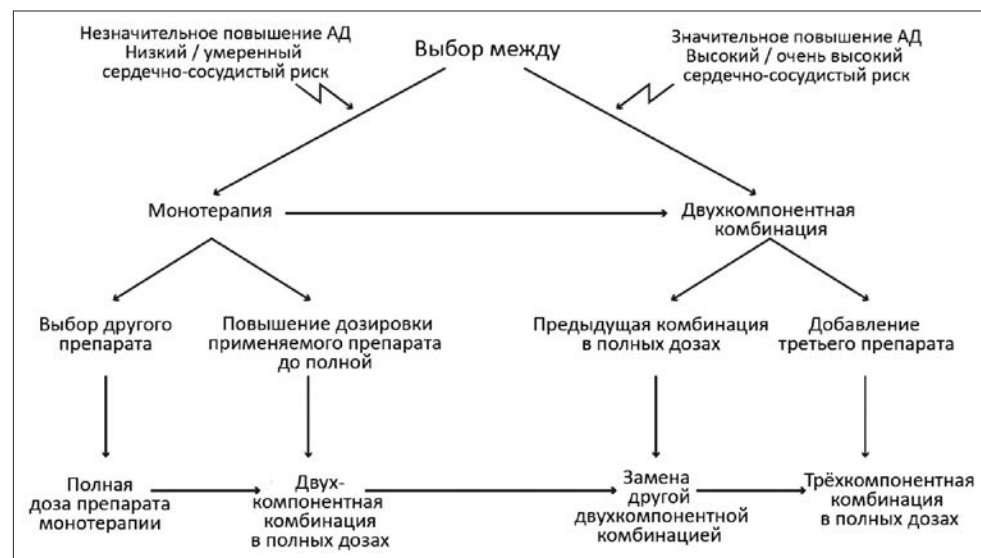


Рис. 1. Стратегии моно- и комбинированной терапии для достижения целевых значений АД

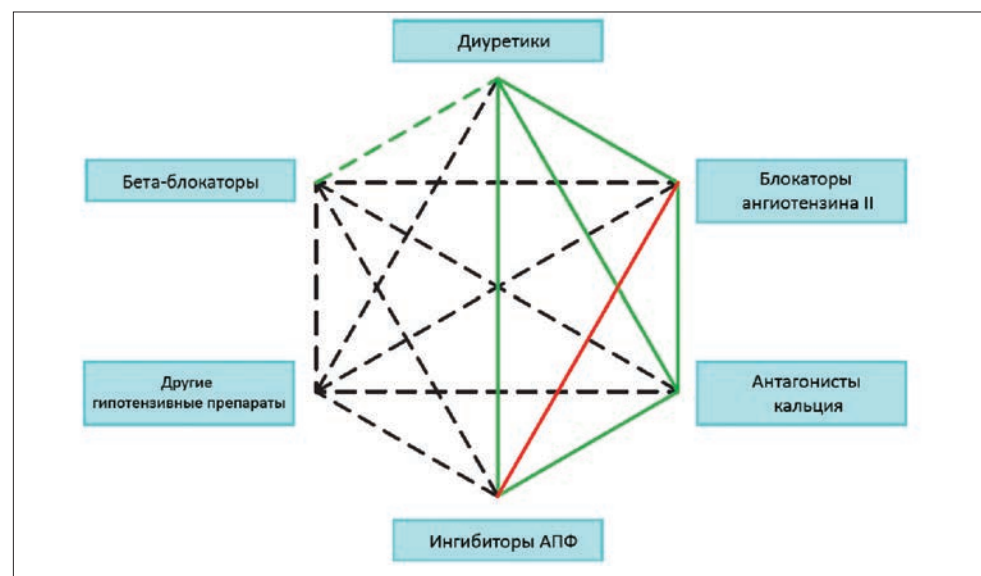


Рис. 2. Возможные комбинации классов антигипертензивных препаратов

приоритетной из-за возрастания риска возникновения случаев впервые выявленного СД у пациентов, имеющих к нему предрасположенность, в сравнении с другими комбинациями лекарственных средств. Единственная комбинация, которая не рекомендуется с позиции данных доказательной медицины, — это ИАПФ и БРА ввиду потенциальной возможности возникновения терминальной почечной недостаточности.

В настоящее время одной из наиболее рациональных признана комбинация ИАПФ и диуретика. При этом побочные эффекты препарата одной группы усиливают и пролонгируют действие лекарственного средства другой. Длительное применение тиазидного диуретика может сопровождаться компенсаторной гиперренинемией, направленной на сохранение уменьшающегося объема плазмы и межклеточной жидкости, и привести к гипокалиемии. Однако при использовании в качестве комбинации тиазидного диуретика с ИАПФ побочные явления диуретика нивелируются действием ИАПФ. Гиперренинемия обеспечивает длительный антигипертензивный эффект ИАПФ, не позволяя развиваться феномену ускользания РААС от контроля, а прием ИАПФ, в свою очередь, приводит к снижению уровня альдостерона и повышению уровня ионов K⁺.

Наиболее часто в фиксированных комбинациях с ИАПФ используется гидрохлортиазид в дозировках 12,5 и 25 мг, что способствует максимальному антигипертензивному эффекту при минимальной частоте развития побочных явлений. Поэтому при назначении конкретной комбинированной лекарственной формы следует особенно внимательно выбирать входящий в нее ингибитор АПФ (ИАПФ).

В настоящее время ИАПФ являются наиболее назначаемым классом антигипертензивных препаратов благодаря достоверным доказательствам их положительного влияния на регресс поражения органов-мишеней, выживаемости, клинические исходы при АГ. В многочисленных исследованиях были показаны преимущества лекарственных средств данной группы в снижении риска развития кардиоваскулярных осложнений

у пациентов с АГ, которые реализуются не только за счет уменьшения показателей АД, но и благодаря органопротекторным, вазодилатирующим и противовоспалительным эффектам. Применение препаратов этой группы оправдано на всех этапах СС-континуума — от факторов риска до поражения органов-мишеней и нарушения их функции.

Однако лекарственные средства данной группы отличаются по химической структуре и особенностях фармакокинетики, что подтверждают результаты РКИ, в которых показано, что у различных представителей этого класса имеет место неравнозначная способность предотвращать возникновение СС-событий. Например, исследование PEACE у больных ИБС, принимающих трандолаприл, не показало эффективности препарата в отношении первичной конечной точки — нефатального инфаркта миокарда, реваскуляризации миокарда и кардиоваскулярной смерти в сравнении с приемом плацебо. В исследовании QUIET у больных коронарным атеросклерозом без АГ добавление квинина к терапии в течение 3 лет не приводило к увеличению времени до первого кардиального осложнения, не влияло на частоту возникновения инфаркта миокарда и смертность. Кроме того, по данным исследования IMAGINE у пациентов с ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование, прием указанного препарата не повлиял на течение заболевания, развитие осложнений. Выбор ИАПФ должен осуществляться в зависимости от особенностей клинических проявлений заболевания, наличия и характера сопутствующей патологии у конкретного пациента, что диктует необходимость оценки не только общегрупповых свойств, но и отдельных характеристик препаратов.

Наиболее широкий спектр применения с точки зрения доказательной медицины в настоящее время имеет рамиприл. Эффективность этого препарата доказана на всех этапах СС-континуума, существуют данные, подтверждающие не только его органопротекторное, но и антиатеросклеротическое

Продолжение на стр. 24.

Л.В. Журавлева, д.м.н., профессор, Н.А. Лопина,
Харьковский национальный медицинский университет

Современная стратегия ведения пациентов с артериальной гипертензией

Продолжение. Начало на стр. 22.

действие (исследование SECURE). В то же время это свойство рамиприла не подтверждено в отношении других ИАПФ, в частности квинаприла и эналаприла (исследования QUIET и SCAT). Рамиприл – липофильный ИАПФ длительного действия, который представляет собой пролекарство. Образование активного метаболита рамиприлата происходит в печени. Благодаря высокой липофильности рамиприлат легко проникает в ткани-мишени: сердце, стенки кровеносных сосудов, почки, в которых избирательно ингибирует локальную продукцию АПФ, значительно превосходя подобный эффект у эналаприлата (активного метаболита эналаприла), периндоприлата (активного метаболита периндоприла). Преимуществом рамиприлата является два пути выведения из организма: через желудочно-

кишечный тракт (примерно 40%) и мочевыделительную систему (приблизительно 60%), что позволяет применять препарат у пациентов с умеренными нарушениями функции печени и почек. Период выведения лекарственного средства колеблется от 23 до 48 ч, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки и повышает приверженность пациентов к лечению.

Эффективность рамиприла доказана в различных исследованиях на разных этапах СС-континуума: при АГ (CARE), АГ и ГЛЖ (HYCAR, RACE), ИБС, инфаркте миокарда (AIRE, AIREX), СД (AIRE, AIREX, HEART, HOPE, LORAMI, SECURE), хронической сердечной недостаточности (HYCAR, PLUR), хронической почечной недостаточности и протеинурии (DIAB-HYCAR, HOPE, MICRO-HOPE, REIN). У пациентов с АГ и различными сопутствующими факторами риска прием препарата ассоциировался

со снижением риска кардиоваскулярных осложнений и смерти.

В исследовании HOPE, которое длилось в течение 4,5 года и включало 9541 пациента с ИБС, было показано, что прием рамиприла ассоциировался снижением риска СС-смерти на 26%, нефатального инфаркта миокарда – на 20%, нефатального инсульта – на 32%; развития СД – на 34%, диабетических осложнений – на 16%. При этом эффекты препарата в равной степени проявлялись как у больных с нормальными показателями АД, так и у пациентов с АГ.

Особый интерес представляют результаты, полученные в ходе исследования MITRA PLUS, в котором сравнивали эффективность рамиприла и других ИАПФ, которые назначали пациентам после перенесенного инфаркта миокарда в условиях стационара. В группе, получавшей рамиприл, госпитальная летальность была ниже на 35%, частота нефатальных СС-событий в госпитальном периоде – на 21% (p<0,05) по сравнению с больными, получавшими другие ИАПФ. По данным исследования APRES (Angiotensin-converting enzyme inhibition Post Revascularization Study), у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, перенесших реваскуляризацию, в группе рамиприла было

показано снижение частоты инфаркта миокарда, смерти и сердечной недостаточности на 58%. В исследовании TRANSCEND, в котором сравнивалась эффективность телмисартана с таковой рамиприла, не было показано преимуществ телмисартана по влиянию на первичные конечные точки – инсульты, инфаркты миокарда, госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Нефропротекторное действие рамиприла показано в исследованиях у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией, что проявляется в снижении скорости клубочковой фильтрации, уменьшении протеинурии, торможении развития и прогрессирования патоморфологических изменений. По данным исследования REIN, продемонстрировано снижение риска развития конечной стадии почечной недостаточности у пациентов с ХБП без сопутствующего СД на 56%. В исследовании MICRO-HOPE у больных с сопутствующим СД и диабетической нефропатией на фоне снижения частоты кардиоваскулярных осложнений отмечалось уменьшение риска развития протеинурии на 24% при приеме 10 мг/сут рамиприла. Однако в исследовании DIAB-HYCAR рамиприл в дозировке 1,25 мг/сут у пациентов с СД не показал влияния на СС-смертность, частоту развития нефатального инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, развитие конечной стадии почечной недостаточности при незначительном уменьшении протеинурии, что подтвердило дозозависимый эффект препарата и необходимость его назначения в терапевтических дозировках.

Применение рамиприла оправдано при АГ, гипертрофии миокарда левого желудочка у больных АГ; при сердечной недостаточности; в остром и отдаленном периодах инфаркта миокарда; при стабильном течении ИБС; у пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда; у лиц с высоким риском кардиоваскулярных осложнений; при диабетической и недиабетической нефропатии. Клинические исследования, в которых была доказана эффективность рамиприла у пациентов с этими заболеваниями и состояниями, представлены в таблице 2.

Таким образом, основываясь на данных доказательной медицины, благодаря антигипертензивному действию рамиприла (оригинальный препарат Тритаце, Sanofi-Aventis, Франция); свойствам предупреждать поражение органов-мишеней, прогрессирование атеросклеротических изменений сосудистой стенки, возникновение новых случаев СД и его осложнений; осуществлять эффективную профилактику коронарных и цереброваскулярных событий, применение этого препарата оправдано на всех этапах СС-континуума. Результаты многочисленных плацебо-контролируемых РКИ подтвердили преимущества рамиприла в снижении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у пациентов с высоким СС-риском, в том числе у больных ИБС, у лиц, перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику и коронарное шунтирование.

У пациентов, нуждающихся в проведении комбинированной терапии, рационально применять фиксированную комбинацию рамиприла с гидрохлортиазидом (Тритаце плюс, Sanofi-Aventis, Франция). Результаты РКИ показали, что наиболее высокие протекторные эффекты рамиприла реализуются при его назначении в дозировках 5–10 мг/сут. Прием существующих фиксированных комбинаций рамиприла и гидрохлортиазид (5 мг/12,5 мг, 10 мг/12,5 мг) обеспечивает высокую эффективность и приверженность больных к терапии.

В настоящее время для лечения резистентной АГ применяется почечная денервация. Однако необходимо проведение долгосрочных исследований, чтобы доказать более высокую эффективность и безопасность такого метода лечения в сравнении со стандартной лекарственной терапией, а также влияние его на показатели кардиоваскулярной заболеваемости и смертности.

Таблица 2. Клинические исследования, посвященные эффективности рамиприла

Исследование	Участники	Дизайн	Результаты
CARE (Clinical Altace Real-world Efficacy)	Пациенты (n=11 000) с АГ 1-2 степени	Рамиприл однократно 2,5-10 мг/сут в течение 8 нед	Уменьшение САД и ДАД в среднем на 21/13 мм рт. ст. (p<0,0001); наиболее значимое снижение АД отмечено у пожилых пациентов, достигших целевого ДАД <90 мм рт. ст. или его снижения на 10 мм рт. ст. и более, в 87,2% случаев; у лиц с изолированной АГ уменьшение САД до целевых значений в 71,8% случаев
HYCAR (Hypertrophie Cardiaque et Ramipril)	Больные АГ и ГЛЖ	Изучение влияния двух доз рамиприла (5 и 1,25 мг) в сравнении с плацебо на степень регресса ГЛЖ в течение 6 мес	Показано дозозависимое кардиопротекторное действие рамиприла; в группе, принимавшей препарат в дозе 5 мг, масса миокарда снизилась на 20,3±6,6 г; в группе, принимавшей в дозе 1,25 мг, – на 13,0±7,8 г; в группе плацебо выросла на 9,1±7,2 г; подтверждена способность рамиприла оказывать органопротекторное (регресс ГЛЖ) действие независимо от уровня снижения АД
RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation)	Пациенты с АГ, ГЛЖ	Сравнение влияния рамиприла и β-блокатора атенолола на уровень АД, ГЛЖ; период наблюдения 6 мес	Показано преимущество рамиприла перед атенололом по способности вызывать регресс ГЛЖ при сопоставимом уровне снижения уровня АД
AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy)	Больные острым инфарктом миокарда	Пациентам (n=2006) с инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью рамиприл назначали на 3-10-й день от начала инфаркта в дозировках 2,5-5 мг 2 р/сут в течение 15 мес; в группе сравнения – плацебо	У пациентов, принимавших рамиприл, общая смертность снизилась на 27%, риск внезапной смерти – на 30%, повторного инфаркта, инсульта и тяжелой сердечной недостаточности – на 19%
AIREX (AIRE Extension study)	Пациенты с острым инфарктом миокарда	Период наблюдения 5 лет; участники исследования AIRE	У больных, принимавших рамиприл с 3-10-го дня от начала ИМ в течение 12,4 мес, повышался уровень выживаемости в ранние сроки заболевания и уменьшался риск смерти от всех причин на 36% по сравнению с пациентами группы плацебо в отдаленном периоде наблюдения
MITRA PLUS (Maximal Individual Therapy of Acute Myocardial Infarction PLUS registry)	Больные острым инфарктом миокарда	Сравнение эффективности рамиприла по сравнению с плацебо и другими ИАПФ у пациентов с острым инфарктом миокарда	Госпитальная летальность у больных, принимавших рамиприл, достоверно ниже, чем в группе плацебо, а также у пациентов, принимавших другой ИАПФ (p<0,05); частота нефатальных СС-событий также была достоверно ниже у больных, принимавших рамиприл, по сравнению с пациентами, принимавшими другие ИАПФ
HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)	Пациенты (n=9297) со стабильным течением ИБС высокого риска с СС-патологией, с/без СД, без признаков сердечной недостаточности	Рамиприл в дозах 2,5-10 мг/сут в сравнении с плацебо в течение 5 лет	Снижение уровней смертности от СС-событий на 26% (p<0,001), риска развития инфаркта – на 20% (p<0,001) и инсульта – на 32% (p<0,001), от любых причин – на 16% (p<0,005); уменьшение частоты реваскуляризации на 15% (p<0,002), остановки сердца – на 37% (p<0,03), развития сердечной недостаточности – на 23% (p<0,001), осложнений СД – на 16% (p<0,03)
SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E)	Больные (n=732) с сосудистой патологией или СД с одним и более фактором риска	Изучение вазопротекторных свойств рамиприла (2,5 и 10 мг) и витамина Е (400 ЕД/сут) на толщину комплекса интима-медиа сонных артерий в сравнении с плацебо	Показано дозозависимое антиатеросклеротическое действие рамиприла, которое подтверждалось замедлением темпов прогрессирования атеросклеротического процесса. Скорость утолщения толщин интимы-медии в группе плацебо – 0,0217 мм/год, в группе рамиприла в дозе 2,5 мг – 0,0180 мм/год, в дозе 10 мг/сут – 0,0137 мм/год, что соответствовало замедлению прогрессирования атеросклеротического процесса на 37% в сравнении с приемом плацебо (p=0,033); применение витамина Е сопоставимо с плацебо
REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy)	Пациенты (n=352) с ХБП и протеинурией без СД, с АГ или без нее	Рамиприл в дозах 2,5-5 мг в сравнении с плацебо	Снижение риска развития конечной стадии почечной недостаточности на 56%; снижение риска прогрессирования протеинурии у больных, принимавших рамиприл, более чем в 2 раза (на 52%)
MICRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation)	Больные (n=3654) с диабетической нефропатией	Рамиприл в дозе 10 мг/сут в сравнении с плацебо	На фоне снижения частоты кардиоваскулярных осложнений отмечалось уменьшение риска развития протеинурии на 24% при приеме рамиприла
ATLANTIS (ACE-Inhibitor trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-dependent Subjects)	Пациенты (n=334) с СД 1 типа и микроальбуминурией без АГ	Рамиприл в дозах 1,25 и 5 мг/сут в течение 2 лет	Подтвержден нефропротекторный эффект малых доз рамиприла; показана дозозависимая эффективность препарата; достижение нормоальбуминурии у 11% лиц, принимающих рамиприл в дозе 1,25 мг, и у 20% лиц, принимающих в дозе 5 мг
DIAB-HYCAR (Non-insulin-dependent Diabetes, Hypertension, Microalbuminuria or Proteinuria, Cardiovascular Events, and Ramipril)	Больные (n=4912) с СД	Рамиприл в дозе 1,25 мг/сут	Отсутствие подтверждений по влиянию рамиприла в низкой дозе на СС-смертность, частоту развития нефатального инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, конечной стадии почечной недостаточности при незначительном уменьшении протеинурии, что подтвердило дозозависимый эффект препарата и необходимость его назначения в терапевтических дозировках
APRES (The Angiotensin-converting enzyme inhibition Post Revascularization Study)	Пациенты со стабильной стенокардией напряжения, перенесшие реваскуляризацию	Изучение эффективности влияния рамиприла в дозах 2,5-10 мг в сравнении с плацебо	В группе рамиприла было показано снижение частоты инфаркта миокарда, смерти и сердечной недостаточности на 58%

Практические аспекты применения новых оральных антикоагулянтов

Новые оральные антикоагулянты (ОАК) все больше используются в клинической практике при лечении пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). И все чаще возникают клинические ситуации, когда перед врачами встают следующие вопросы: следует ли корректировать или отменять антикоагулянтную терапию, и если да, то на какой срок? Ответы на эти вопросы даны в практических рекомендациях Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA) по применению новых ОАК в повседневной практике врачей, которые опубликованы в 2013 г.

Прокомментировать некоторые разделы этого руководства мы попросили сопредседателя Ассоциации аритмологов Украины, модератора рабочей группы по нарушениям ритма сердца, руководителя отдела нарушений ритма сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Олега Сергеевича Сычева.



— В рекомендациях по практическому применению новых ОАК при ФП даны четкие ответы на многие вопросы, касающиеся выбора препарата с учетом возможных лекарственных взаимодействий при лечении пациентов с сопутствующими заболеваниями, перевода больных с одного антикоагулянта на другой, формирования у них приверженности к лечению и других важных моментов. Большое внимание в рекомендациях EHRA 2013 г. уделено особенностям назначения новых ОАК пациентам особых категорий, например с ишемической болезнью сердца/острым коронарным синдромом (ОКС), с тяжелыми нарушениями функции почек, с развившимися геморрагическими осложнениями, нуждающихся в плановом или urgentном хирургическом вмешательстве/абляции и др.

Остановимся на некоторых разделах этого руководства и рекомендованных алгоритмах действий врача.

Рекомендации по применению новых ОАК у пациентов с ФП и ОКС

1. Сразу же временно прекратить ОАК.
 2. Незамедлительно начать двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ), кроме пациентов с высоким уровнем кровотечения (у которых следует применять только аспирин; отложить ДАТТ до полного окончания антикоагулянтного эффекта). Если у больного нет аллергии на аспирин, монотерапия клопидогреем в острый период не рекомендуется.
 3. Низкая доза аспирина 150-300 мг нагрузочная; 75-100 мг/сут далее, желателно комбинированная с ингибиторами АДФ-рецепторов тромбоцитов (тикагрелор или prasugrel более предпочтительны, чем клопидогрель).
 4. После окончания эффекта новых ОАК следует начать введение парентеральных антикоагулянтов. В случае ОКС без элевации ST предпочтительно введение фондапаринукса из-за его низкого риска кровотечения.
 5. В случае ОКС с элевацией ST строго рекомендуется первичная чрескожная ангиопластика, а не фибринолиз.
- Если фибринолиз является единственно доступным способом реперфузионной терапии, следует избегать введения нефракционированного гепарина или эноксапарина, пока не окончится действие антикоагулянтов.

Рекомендации по применению ОАК при впервые возникшей ФП у больных с недавним (<1 года) ОКС

1. Больным с низким или умеренным риском атеротромбоза (риск GRACE <118), монотерапия антагонистами витамина К может быть рассмотрена после 1-3 мес (или 6 мес в случае покрытых стентов), особенно при повышенном риске кровотечений (HAS-BLED ≥3).
2. Больным с высоким риском атеротромбоза (риск GRACE >118) один дополнительный антитромбоцитарный препарат (желательно клопидогрель) может быть необходимым, особенно в случае низкого риска кровотечений (HAS-BLED <3).
3. ДАТТ без дополнительной антикоагуляции может быть альтернативой для больных с низким CHA2DS2VASc (≤1), но высоким остаточным риском атеротромбоза (риск GRACE >118).

4. Если показаны новые ОАК, то ингибиторы Ха фактора могут быть предпочтительны, учитывая небольшой и незначительный риск инфаркта миокарда при назначении дабигатрана, но при этом необходимо также взвесить весь воспринимаемый клинический эффект (который не подвергается сомнению для дабигатрана).
5. В случае выбора дабигатрана предпочтительней более низкая доза 110 мг 2 р/сут в комбинации с низкой дозой аспирина и клопидогреля.
6. Ультранизкая доза ривароксабана (2х2,5 мг/сут или 2х5 мг/сут) в комбинации с ДАТТ не исследовалась при впервые возникшей ФП и в настоящее время не рекомендована.

Таблица 1. Последний прием препарата перед хирургической процедурой								
	Дабигатран	Апиксабан		Эдоксабан		Ривароксабан		
Нет важных факторов риска кровотечения и/или возможен адекватный местный гемостаз: выполнение (≥12 или 24 ч после последнего приема)								
	Низкий риск	Высокий риск	Низкий риск	Высокий риск	Низкий риск	Высокий риск	Низкий риск	Высокий риск
КК ≥80 мл/мин	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч	Нет данных	Нет данных	≥24 ч	≥48 ч
КК 50-80 мл/мин	≥36 ч	≥72 ч	≥24 ч	≥48 ч	Нет данных	Нет данных	≥24 ч	≥48 ч
КК 30-50 мл/мин	≥48 ч	≥96 ч	≥24 ч	≥48 ч	Нет данных	Нет данных	≥24 ч	≥48 ч
КК 15-30 мл/мин	Не показано	Не показано	≥36 ч	≥48 ч	Нет данных	Нет данных	≥36 ч	≥48 ч
КК <15 мл/мин	Нет официальных показаний для использования							

Таблица 2. Возможные действия при кровотечении		
	Прямые ингибиторы тромбина (дабигатран)	Ингибиторы Ха фактора (апиксабан, эдоксабан, ривароксабан)
Кровотечение, не угрожающее жизни	Узнать, когда был последний прием и дозовый режим Оценить нормализацию гемостаза Нормальная функция почек: 12-24 ч КК 50-80 мл/мин: 24-36 ч КК 30-50 мл/мин: 36-48 ч КК <30 мл/мин: ≥48 ч Поддержка диуреза Меры, обеспечивающие местный гемостаз Замещение жидкости (при необходимости коллоидные растворы) Эритроцитарная масса при необходимости Тромбоцитарная масса при необходимости (в случае тромбоцитопении ≤60×10 ⁹ /л или при тромбоцитопатии) Свежезамороженная плазма Транексамовая кислота может рассматриваться в качестве адьюванта Десмопрессин может рассматриваться в особых случаях (коагулопатия и тромбопатия) Рассмотреть диализ (предварительные результаты: -65% через 4 ч) Угловая гемоперфузия не рекомендуется (нет доказательств)	Узнать, когда был последний прием и дозовый режим Нормализация гемостаза: 12-24 ч Меры, обеспечивающие местный гемостаз Замещение жидкости (при необходимости коллоидные растворы) Эритроцитарная масса при необходимости Тромбоцитарная масса при необходимости (в случае тромбоцитопении ≤60×10 ⁹ /л или при тромбоцитопатии) Свежезамороженная плазма Транексамовая кислота может рассматриваться в качестве адьюванта Десмопрессин может рассматриваться в особых случаях (коагулопатия и тромбопатия)
Кровотечение, угрожающее жизни	Все вышеперечисленное Концентрат протромбинового комплекса (ПМК) 25 МЕ/кг (возможно повторное введение один-два раза, однако нет клинических доказательств) Активированный ПМК 50 МЕ/кг; максимально 200 МЕ/кг/сут: нет убедительных доказательств касательно дополнительных преимуществ по сравнению с ПМК. Может рассматриваться перед ПМК, если доступен. Активированный фактор VII (rFVIIa; 90 мкг/кг) – нет данных касательно дополнительных преимуществ, дорогой препарат (данные, полученные только из исследований на животных)	Все вышеперечисленное Концентрат ПМК 25 МЕ/кг (возможно повторное введение один-два раза, однако нет клинических доказательств) Активированный ПМК 50 МЕ/кг; максимально 200 МЕ/кг/сут: нет убедительных доказательств касательно дополнительных преимуществ по сравнению с ПМК. Может рассматриваться перед ПМК, если доступен. Активированный фактор VII (rFVIIa; 90 мкг/кг) – нет данных касательно дополнительных преимуществ, дорогой препарат (данные, полученные только из исследований на животных)

Рекомендации по применению ОАК у пациентов с планируемыми хирургическими вмешательствами

- В рекомендациях приведена следующая классификация хирургических вмешательств в зависимости от риска кровотечений:
1. Вмешательства, при которых не обязательно прерывание терапии ОАК: стоматологические вмешательства (экстракция 1-3 зубов, хирургия пародонта, вскрытие абсцесса, установка имплантата), вмешательства в офтальмологии (на поверхностных тканях, эндоскопические, при катаракте и глаукоме).
 2. Вмешательства с низким риском кровотечений: эндоскопия с биопсией, биопсия простаты или мочевого пузыря, электрофизиологическое исследование или радиочастотная катетерная абляция наджелудочковой тахикардии (включая левопредсердные абляции с одной трансseptальной пункцией), ангиография, имплантации электрокардиостимулятора или кардиовертера дефибриллятора (за исключением сложных анатомических особенностей, например при врожденных болезнях сердца).
 3. Вмешательства с высоким риском кровотечений: сложная левосторонняя абляция (изоляция легочных вен; абляция желудочковых тахикардий), спинальная или эпидуральная анестезия, диагностическая люмбальная пункция, грудная хирургия живота,

большие ортопедические операции, биопсия печени, трансуретральная резекция простаты, биопсия почек.

Срок приостановки антикоагулянтной терапии зависит не только от степени риска кровотечения, но и от состояния функции почек (клиренса креатинина – КК). Чем выше риск и ниже значение КК, тем большим должен быть период отмены ОАК (табл. 1)

Возобновление приема ОАК рекомендовано через 6-8 ч после вмешательства. При этом подчеркивается, что отсроченное возобновление терапии ОАК (42-72 ч) значительно увеличивает риск кардиоэмболических осложнений.

В руководстве также предложены возможные действия врача при возникновении кровотечений (табл. 2).

Практические рекомендации EHRA по применению ОАК в очередной раз продемонстрировали преимущества этих препаратов перед варфарином. Очевидно, что ОАК, в отличие от варфарина, можно продолжать принимать при некоторых видах вмешательств, а сроки их отмены при хирургических операциях

значительно меньше благодаря короткому периоду полувыведения.

Кроме того, ОАК обладают преимуществами у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений (например, при почечной недостаточности), для которых назначение варфарина, повышающего риск развития кровотечений, будет крайне нежелательным. Таким больным достаточно будет снизить дозу препаратов (для ривароксабана – 15 мг 1 раз в сутки, для дабигатрана – 110 мг 2 раза в сутки), чтобы уменьшить риск этих осложнений.





Тактические подходы при артериальной гипертензии у взрослых: руководство, основанное на доказательствах (2014)

По материалам восьмой версии доклада экспертов Объединенного национального комитета США по выявлению, оценке и лечению артериальной гипертензии (JNC 8)

Рекомендации

В настоящем документе используется специальная система оценки доказательной силы рекомендаций. Эта система была разработана Группой по методологии доказательной медицины при Национальном институте сердца, легких и крови (NHLBI). В состав данной группы входили сотрудники NHLBI, приглашенные специалисты-методологи и эксперты из Рабочей группы. Градация доказательной силы рекомендаций представлена в таблице 1.

Рекомендация 1 (A)

У лиц в возрасте ≥ 60 лет, относящихся к общей популяции, лекарственную терапию, направленную на снижение артериального давления (АД), следует начинать при уровнях систолического АД (САД) ≥ 150 мм рт. ст. или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. Целевыми уровнями САД и ДАД, которых необходимо достичь при лечении, являются < 150 и < 90 мм рт. ст. соответственно.

Сопутствующая рекомендация (E)

Если благодаря лекарственной терапии, направленной на снижение повышенного АД, у лиц в возрасте ≥ 60 лет, относящихся к общей популяции, удастся достичь более низкого уровня САД (например, < 140 мм рт. ст.) без неблагоприятных последствий для здоровья и качества жизни, такое лечение коррекции не требует.

Рекомендация 1 основана на выводах рандомизированных клинических испытаний (РКИ), согласно которым у лиц в возрасте ≥ 60 лет, относящихся к общей популяции, снижение АД до уровня $< 150/90$ мм рт. ст. уменьшает риск мозгового инсульта, сердечной недостаточности (СН) и ишемической болезни сердца (ИБС). Также получены доказательства (правда, слабой силы), что для лиц этой группы целевой уровень САД, равный < 140 мм рт. ст., не имеет каких-либо преимуществ перед более высокими целевыми уровнями САД

(140-160 или 140-149 мм рт. ст.). Выбор целевого уровня САД, равного < 150 мм рт. ст., обоснован результатами РКИ HYVET, Syst-Eur, SHEP, JATOS, VALISH и CARDIO-SIS. Например, в РКИ HYVET и SHEP средний уровень САД, достигнутый благодаря терапии, составил 143-144 мм рт. ст.

В предыдущей версии (2003) настоящего руководства целевым уровнем САД было предложено считать < 140 мм рт. ст. Вследствие этого большое количество лиц в возрасте ≥ 60 лет получают антигипертензивную терапию и поддерживают САД на уровне < 140 мм рт. ст. По мнению экспертов, у таких лиц нет необходимости стремиться к более высокому САД (140-149 мм рт. ст.), специально корректируя для этого лечение. Действительно, у многих пациентов, входивших в РКИ HYVET и SHEP, САД хотя и было < 140 мм рт. ст., но переносилось, как правило, хорошо. Более того, в РКИ JATOS и VALISH доверительный интервал (ДИ) для значений САД, достигаемых на фоне лечения, оказался достаточно широк и включал величины < 140 мм рт. ст. Таким образом, не следует полностью исключать возможности того, что САД, равное < 140 мм рт. ст., обладает определенным клиническим эффектом. Исходя именно из этих соображений эксперты и сформулировали сопутствующую рекомендацию.

Все эксперты согласились с тем, что рекомендация 1 обладает очень высокой доказательной силой. Тем не менее полного консенсуса относительно нового целевого уровня САД (< 150 мм рт. ст.) достигнуто не было. В частности, по мнению ряда экспертов, целевой уровень САД у лиц в возрасте ≥ 60 лет должен оставаться прежним, т.е. < 140 мм рт. ст. Свою позицию эти эксперты обосновывают тем, что для группы высокого риска доказательная база целевого уровня САД, равного < 150 мм рт. ст., недостаточна. К группе высокого риска

принадлежат представители негроидной расы, пациенты с сердечно-сосудистой патологией (в т.ч. перенесшие мозговую инсульт), а также лица, имеющие множественные факторы риска. В любом случае вопрос о выборе оптимального целевого уровня АД нуждается в дальнейшем изучении.

Рекомендация 2

(A — для лиц в возрасте 30-59 лет, E — для лиц в возрасте 18-29 лет)

У лиц в возрасте < 60 лет, относящихся к общей популяции, лекарственную терапию, направленную на снижение АД, следует начинать при уровне ДАД ≥ 90 мм рт. ст. Целевым уровнем ДАД, которого необходимо достичь при лечении, является < 90 мм рт. ст.

Основанием для рекомендации 2 послужили результаты 5 РКИ, в которых оценивали прогностическую значимость ДАД при артериальной гипертензии (АГ) у пациентов в возрасте 30-69 лет. Этими РКИ были HDFP, Hypertension-Stroke Cooperative, MRC, ANBP и VA Cooperative. Выбор ДАД, равного ≥ 90 мм рт. ст., в качестве порогового для лечения, и ДАД, равного < 90 мм рт. ст., как целевого снижает общую смертность, а также риск cerebrovascularных событий и СН. Целевые уровни ДАД < 85 и < 80 мм рт. ст. не имеют никаких преимуществ перед целевым уровнем ДАД < 90 мм рт. ст. Об этом, в частности, свидетельствуют результаты РКИ HOT, в котором между тремя соответствующими группами пациентов каких-либо отличий по частоте первичных (ПКТ) либо вторичных (ВКТ) конечных точек выявлено не было.

У взрослых лиц в возрасте < 30 лет влияние ДАД на клинические исходы не имеет доказательной базы приемлемого качества. Поэтому эксперты договорились считать, что у взрослых лиц в возрасте < 30 лет пороговый и целевой уровни ДАД должны быть такими же, как и для лиц в возрасте 30-59 лет.

Рекомендация 3 (E)

У лиц моложе 60 лет, относящихся к общей популяции, лекарственную терапию, направленную на снижение АД, следует начинать при уровне САД ≥ 140 мм рт. ст. Целевым уровнем САД, которого необходимо достичь при лечении, является < 140 мм рт. ст.

У лиц в возрасте < 60 лет отсутствует доказательная база приемлемого качества для обоснования порогового и целевого уровней САД. При выборе указанных в рекомендации 3 порогового и целевого уровней САД эксперты исходили из следующего.

Во-первых, до сих пор не проводились исследования, в которых бы сопоставляли различные (общепринятые vs более высокие или более низкие) пороговый и целевой уровни САД. В такой ситуации пересмотр общепринятых значений САД был бы необоснован.

Во-вторых, в РКИ, результаты которых служили доказательной базой для выбора порогового и целевого уровней ДАД, у тех пациентов, у которых удалось достичь ДАД < 90 мм рт. ст., во многих случаях и

уровень САД снижался до < 140 мм рт. ст. Абсолютно точно определить, благодаря чему улучшался прогноз (за счет снижения САД, ДАД или САД + ДАД), естественно, невозможно.

В-третьих, у пациентов с сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП) целевой уровень САД составляет < 140 мм рт. ст. (см. рекомендации 4 и 5). Если такой же целевой уровень САД принять для всей популяции лиц моложе 60 лет, это облегчит внедрение настоящего руководства в практику.

Рекомендация 4 (E)

У лиц в возрасте ≥ 18 лет, страдающих ХБП, лекарственную терапию, направленную на снижение АД, следует начинать при уровнях САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. Целевыми уровнями САД и ДАД, которых необходимо достичь при лечении, являются < 140 и < 90 мм рт. ст. соответственно.

Если учесть критерии включения в РКИ, выводы которых послужили основанием для рекомендации 4, то последнюю следует использовать в отношении двух категорий пациентов: лиц моложе 70 лет с расчетной или измеренной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² (РКИ AASK, MDRD, REIN-2); лиц с альбуминурией, величина которой составляет < 30 мг альбумина на 1 г креатинина (вне зависимости от уровня СКФ) (РКИ AASK, REIN-2).

Недостаточно доказательств того, что у пациентов в возрасте < 70 лет, страдающих ХБП, более низкий целевой уровень АД (например, $< 130/80$ мм рт. ст.) по своему влиянию на исходы (смертность, частоту сердечно-сосудистых или cerebrovascularных событий) имеет какие-либо преимущества перед рекомендуемым ($< 140/90$ мм рт. ст.). Кроме того, согласно результатам РКИ умеренно высокого методологического качества по сравнению с рекомендуемым целевым уровнем АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) более низкие его значения (например, $< 130/80$ мм рт. ст.) не замедляют прогрессирования нефропатии.

У больных с протеинурией (> 3 г/сут) преимущества (только для почечных исходов) целевого уровня АД, равного $< 130/80$ мм рт. ст., перед целевым уровнем АД $< 140/90$ мм рт. ст. были показаны лишь в post hoc анализе РКИ MDRD. Тем не менее первичный анализ результатов этого РКИ, равно как и данные других исследований (AASK, REIN-2), таких преимуществ продемонстрировать не смогли.

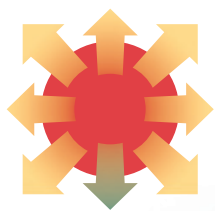
Сегодняшний уровень знаний не позволяет экспертам рекомендовать тот или иной целевой уровень АД для лиц в возрасте ≥ 70 лет с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Формулы для вычисления СКФ, широко используемые в настоящее время, не были рассчитаны на популяции, в которых высок удельный вес пожилых людей. Соответственно, данные формулы для лиц возрастной группы ≥ 70 лет невалидны. Помимо этого, диагностические критерии ХБП не учитывают того, что с возрастом СКФ снижается. Таким образом, у лиц в возрасте

Продолжение на стр. 28.

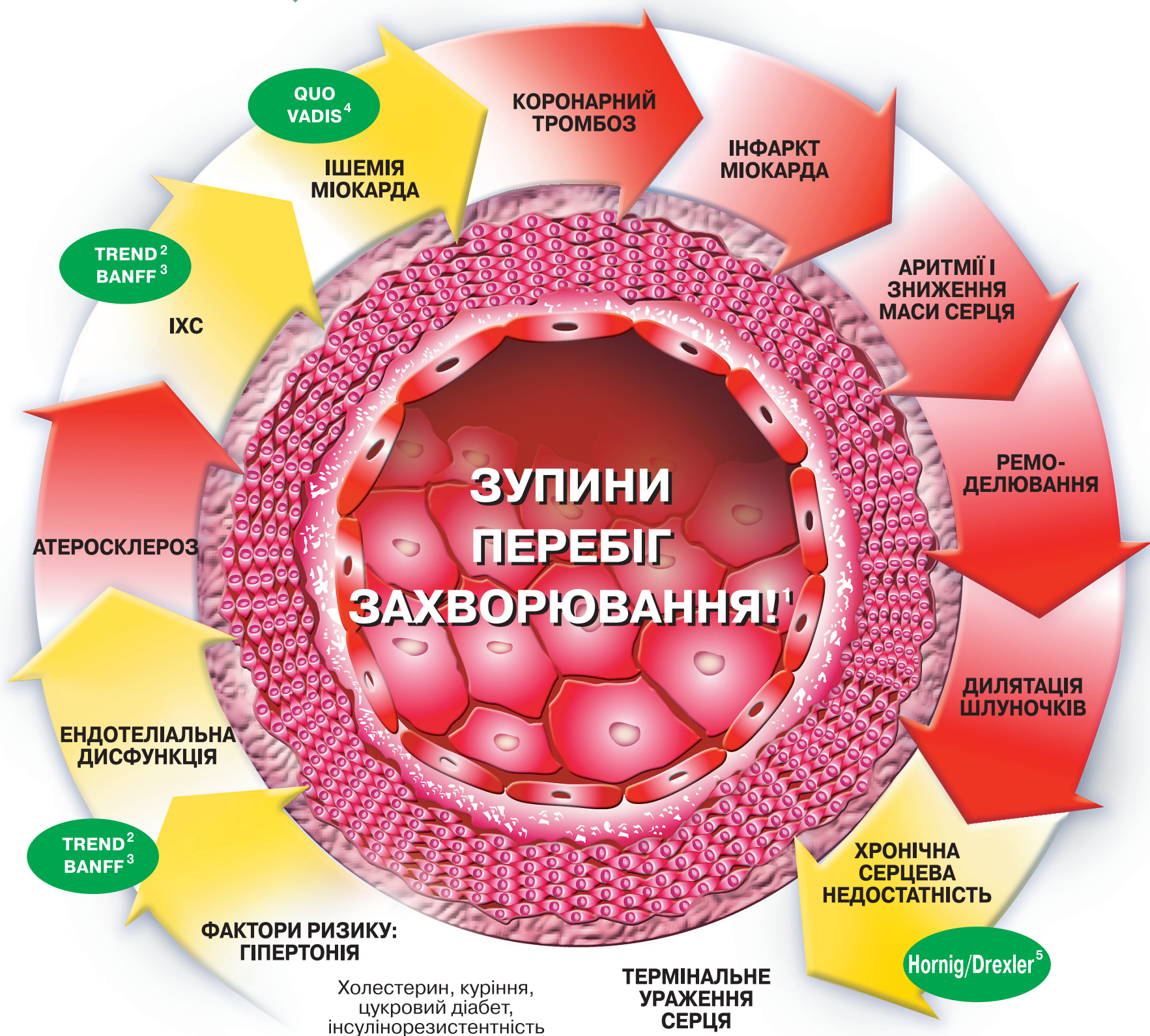
Таблица 1. Доказательная сила рекомендаций

Градация	Доказательная сила рекомендации
A	Рекомендация высокой доказательной силы Основанная на доказательствах высокая степень уверенности в том, что итоговый позитивный эффект* вмешательства выражен
B	Рекомендация умеренно высокой доказательной силы Основанная на доказательствах умеренно высокая степень уверенности в том, что итоговый позитивный эффект вмешательства умеренно выражен или выражен либо Основанная на доказательствах высокая степень уверенности в том, что итоговый позитивный эффект вмешательства умеренно выражен
C	Рекомендация слабой доказательной силы Основанная на доказательствах хотя бы умеренно высокая степень уверенности в том, что итоговый позитивный эффект вмешательства невелик
D	Рекомендация против Основанная на доказательствах хотя бы умеренно высокая степень уверенности в том, что итоговый позитивный эффект вмешательства отсутствует либо риск/вред, сопряженный с вмешательством, перевешивает его пользу
E	Мнение экспертов («Доказательная база недостаточна, либо доказательства неясны и противоречивы. Тем не менее эксперты рекомендуют») Характер итогового эффекта вмешательства неясен. Соотношение «польза/вред» неизвестно, поскольку доказательства либо отсутствуют, либо недостаточны, либо неясны, либо противоречивы. Тем не менее эксперты считают, что вмешательство является клинически важным, и поэтому его рекомендуют. Необходимо дальнейшее изучение вопроса
H	Рекомендации «за» или «против» отсутствуют («Доказательная база недостаточна, либо доказательства неясны и противоречивы»)

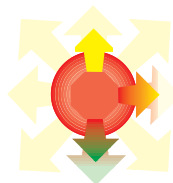
*Итоговый позитивный эффект рассчитывается как разность между позитивным эффектом и риском/вредом, сопряженными с вмешательством.



АККУПРО



ДЛЯ НАДІЙНОГО КОНТРОЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ



АККУЗИД®

Література: 1. Adapted from Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. Am Heart J. 1991;121:1244-1263. 2. Mancini G.B. John et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition With Quinapril Improves Endothelial Vasomotor Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease: The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. Circulation. 1996;94:258-265. 3. Anderson T.J. et al. Comparative Study of ACE-Inhibition, Angiotensin II Antagonism, and Calcium Channel Blockade on Flow-Mediated Vasodilatation in Patients With Coronary Disease (BANFF Study). J Am Coll Cardiol 2000;35:60-6. 4. Oostergera M., Voors A.A. et al. Effects of Quinapril on Clinical Outcome After Coronary Artery Bypass Grafting (The QUO VADIS Study). 5. Hornig B., Arakawa N., Haussmann D., Drexler H. Differential Effects of Quinapril and Enalapril on Endothelial Function of Conduit Arteries in Patients With Chronic Heart Failure. Circulation. 1998;98:2842-2848.

Аккупро® (квінаприлу гідрохлорид) таблетки, вкриті оболонкою, по 5, 10, 20 мг; 30 таблеток в упаковці; 40 мг по 28 таблеток в упаковці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання: Артеріальна гіпертензія та застійна серцева недостатність. **Спосіб застосування та дози:** Рекомендована початкова доза складає 10-20 мг один раз на добу. Максимальна доза складає 80 мг на добу. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного з попередньою терапією інгібітором АПФ; період вагітності та годування груддю; дитячий вік. **Побічна дія:** Побічні реакції були звичайно незначними та короткотривалими. Найчастіше в контрольованих випробуваннях зустрічались такі побічні реакції: головний біль, запаморочення, кашель, відчуття втоми, риніт, нудота і/або блювання, міалгія. **Особливості застосування:** Період напіввиведення збільшується при зменшенні кліренсу креатиніну. У пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю терапія з інгібіторами АПФ, включаючи квінаприл, може бути пов'язана з олігурією та/або прогресуючою азотемією та рідко з гострою нирковою недостатністю та/або смертю. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Введення тетрацикліну разом з квінаприлом зменшує абсорбцію тетрацикліну приблизно на 28-37%; у пацієнтів, які одночасно отримували літєву терапію та інгібітори АПФ, спостерігались підвищений рівень літію в сироватці крові та симптоми літєвої токсичності. Більш детально – див. інструкцію. **Фармакологічні властивості:** Механізм дії квінаприлу полягає в інгібуванні циркуляції та тканинної активності АПФ, тим самим зменшуючи вазопресорну активність і секрецію альдостерону. **Умови відпуску:** За рецептом.

Перед застосуванням препарату потрібно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/1570/01/01, № UA/1570/01/02, № UA/1570/01/03, № UA/1570/01/04 от 13.05.2009.

АККУЗИД® (квінаприлу 10 мг або 20 мг та 12,5 мг гідрохлортіазиду), 30 таблеток в упаковці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання для застосування: Артеріальна гіпертензія. **Спосіб застосування та дози:** Рекомендована початкова доза Аккузиду® становить 10/12,5 мг. Відповідно до клінічного ефекту доза може бути збільшена до 20/12,5 мг. **Протипоказання:** Чутливість до будь-яких компонентів препарату; ангіоневротичний набряк в анамнезі; вагітність та годування груддю; жінкам, які планують вагітність; хворим з анурією та гіперчутливістю до похідних від сульфонамідів; аортальний стеноз. **Побічна дія:** Найчастіше спостерігались гіперкаліємія, інсомнія, запаморочення, головний біль, парестезія, гіпотензія, кашель, задишка. **Особливості застосування:** детально викладені в інструкції для застосування. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Застосування квінаприлу разом з тетрацикліном зменшує абсорбцію останнього на 28-37%. Препарати літію не слід застосовувати разом з діуретиками; більш детально див. інструкцію. **Фармакологічні властивості:** Квінаприл швидко деєтерифікується до квінаприлату, який є ефективним інгібітором ангіотензин-перетворюючого ферменту. Гідрохлортіазид безпосередньо впливає на нирку, збільшуючи виділення натрію і хлору, а разом з тим і об'єму води.

Умови відпуску: За рецептом. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення № UA/3031/01/01 та № UA/3031/01/02 від 21.12.2009



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн" в Україні.
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Бізнес-Центр «Horizon Park», Тел. (044) 291-60-50
UA-ACC-12-001



P.A. James, S. Oparil, B.L. Carter et al.

Тактические подходы при артериальной гипертензии у взрослых: руководство, основанное на доказательствах (2014)

Продолжение. Начало на стр. 26.

≥70 лет, имеющих расчетную СКФ <60 мл/мин/1,73 м², при оценке рисков и положительных эффектов, которые сопряжены с достижением низкого целевого уровня АД, необходимы индивидуальный подход, а также учет сопутствующей патологии и наличия альбуминурии.

Рекомендация 5 (Е)

У лиц в возрасте ≥18 лет, страдающих СД, лекарственную терапию, направленную на снижение АД, следует начинать при уровнях САД ≥140 мм рт. ст. или ДАД ≥90 мм рт. ст. Целевыми уровнями САД и ДАД, которых необходимо достичь при лечении, являются <140 и <90 мм рт. ст. соответственно.

Рекомендацию 5 обосновывают результаты РКИ SHEP, Syst-Eur и UKPDS. В этих исследованиях было показано, что у больных с АГ и СД достижение целевого уровня САД, равного <150 мм рт. ст., снижает смертность и улучшает сердечно-сосудистый и цереброваскулярный прогноз. Ни в одном из РКИ, включавших этих пациентов, не сопоставлялось влияние на исходы рекомендуемого целевого уровня САД (<140 мм рт. ст.), с одной стороны, и более высоких его значений (например, <150 мм рт. ст.) — с другой. Поэтому, по мнению экспертов, целевой уровень АД, рекомендуемый в настоящем руководстве при АГ и сопутствующем СД, должен соответствовать общепопуляционному целевому уровню АД у лиц в возрасте <60 лет. В своем выборе эксперты также опирались на результаты РКИ ACCORD-BP, в котором при целевом уровне САД <140 мм рт. ст. исходы оказались такими же, как и при более низких значениях данного показателя. В РКИ ADVANCE изучалось влияние низких целевых уровней АД на частоту больших макро- и микроваскулярных событий у больных с СД и повышенным сердечно-сосудистым риском. Однако результаты данного исследования экспертами не рассматривались. Это объяснялось тем, что уровень исходного АД у больных, вошедших в РКИ ADVANCE, не соответствовал критериям, выбранным авторами настоящего руководства. Кроме того, в этом исследовании не проводили рандомизации участников в зависимости от пороговой и целевой величин АД.

Известно, что для больных с АГ и сопутствующим СД в качестве целевого обычно рекомендуют САД, равное <130 мм рт. ст. Однако выбор такого уровня не обоснован результатами ни одного РКИ. Так, в исследовании ACCORD-BP сравнивали два терапевтических режима, для которых целевыми уровнями САД служили <120 и <140 мм рт. ст. В соответствующих группах отсутствовали отличия по частоте комбинированной ПКТ (сердечно-сосудистая смерть + нефатальный острый инфаркт миокарда (ОИМ) + нефатальный мозговой инсульт). Обе группы были также сопоставимы и по частоте почти всех ВКТ. Единственным исключением оказалась частота мозгового инсульта, однако в группе пациентов с целевым уровнем САД <140 мм рт. ст. этот показатель был намного меньше ожидаемого. Как следствие, в абсолютном выражении межгрупповое отличие по частоте фатальных и нефатальных мозговых инсультов составило всего 0,21% в год. По мнению экспертов, результаты РКИ ACCORD-BP недостаточно доказательны для того, чтобы рекомендовать взрослым пациентам с АГ и сопутствующим

СД в качестве целевого уровень САД, равный <120 мм рт. ст.

Несмотря на то что в ряде документов целевым уровнем ДАД считается <80 мм рт. ст., эксперты не нашли для такой рекомендации доказательных оснований. В частности, отсутствуют обладающие приемлемым методологическим качеством РКИ, в которых бы сопоставлялось влияние на показатель смертности (как заранее выбранной ПКТ или ВКТ) целевого уровня ДАД <90 мм рт. ст. или более низких его значений.

Так, для обоснования целевого уровня ДАД, равного <80 мм рт. ст., часто приводят данные РКИ HOT (<90 vs <80 мм рт. ст.). В этом исследовании более низкий целевой уровень ДАД приводил к снижению частоты комбинированных сердечно-сосудистых событий. В то же время такой вывод был сделан по результатам post hoc анализа, проведенного в небольшой (8%) подгруппе обследуемых. Иначе говоря, исходным протоколом данный анализ предусмотрен не был, и потому его выводы ненадежны.

Аргументом в пользу более низких значений целевого уровня АД также считают результаты РКИ UKPDS. В данном исследовании сравнивали эффективность двух лечебных подходов: более интенсивного (снижение АД до <150/85 мм рт. ст.) и менее интенсивного (снижение АД до <180/105 мм рт. ст.). Первый из этих подходов приводил к уменьшению частоты мозгового инсульта, СН, осложнений СД и связанного с ним летального исхода. Следует, однако, заметить, что если ДАД <85 мм рт. ст. более предпочтительно, чем ДАД <105 мм рт. ст., то это вовсе не свидетельствует о преимуществе ДАД <85 мм рт. ст. перед ДАД <90 мм рт. ст. Помимо того, в РКИ UKPDS снижалось не только ДАД, но и САД. Следовательно, точно определить, благодаря какому показателю АД улучшался прогноз (снижению САД, ДАД или САД + ДАД), нельзя.

Рекомендация 6 (В)

Для относящихся к общей популяции лиц, не являющихся представителями негроидной расы, в т.ч. для пациентов с СД, антигипертензивную терапию следует начинать с тиазидоподобного диуретика (ТПД), антагониста кальция (АК), ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА).

Рекомендация 6 базируется на результатах только тех РКИ, в которых сопоставлялись влияние разных классов антигипертензивных препаратов на прогноз. В то же время плацебо-контролируемые РКИ экспертами не рассматривались. Тем не менее отправной точкой доказательного подхода, используемого в настоящем руководстве, служат данные крупных плацебо-контролируемых РКИ антигипертензивных препаратов, в т.ч. исследований, которые финансировались из государственного бюджета: HDFP (1970), VA Cooperative Trial (1979) и SHEP (1991). В этих РКИ были получены бесспорные доказательства того, что у пациентов с АГ прием антигипертензивных препаратов снижает частоту сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, а также обусловленную ими смертность. Кроме того, способность антигипертензивной терапии уменьшать риск была продемонстрирована

в РКИ, сравнивавших эффективность β-адреноблокаторов (РКИ MRC, 1985; исследование IPPPSH, 1985) и АК (РКИ Syst-Eur, 1997) с плацебо.

Все классы антигипертензивных препаратов, перечисленные в рекомендации 6, обладают сопоставимым влиянием на общую смертность, а также на сердечно-сосудистые, цереброваскулярные и почечные исходы. Единственным исключением служит СН. Так, установлено, что ее частоту ТПД снижают более эффективно, чем АК и ИАПФ, причем ИАПФ в этом отношении превосходят АК. Однако, хотя профилактика СН является важной целью антигипертензивной терапии, все же не следует осуществлять выбор стартового препарата, руководствуясь лишь этой целью, поскольку при АГ прогноз определяется и другими исходами. Кроме того, эксперты считают, что снижение АД до целевого уровня как таковое гораздо важнее реализации специфических эффектов, свойственных той или иной группе препаратов.

Таблица 2. Дозирование антигипертензивных препаратов: доказательный подход			
Антигипертензивный препарат	Стартовая доза, мг	Целевая доза (по данным РКИ), мг	Кратность суточного дозирования
ИАПФ			
Каптоприл	50	150-200	2
Эналаприл	5	20	1-2
Лизиноприл	10	40	1
БРА			
Эпросартан	400	600-800	1-2
Кандесартан	4	12-32	1
Лосартан	50	100	1-2
Валсартан	40-80	160-320	1
Ирбесартан	75	300	1
β-Адреноблокаторы			
Атенолол	25-50	100	1
Метопролол	50	100-200	1-2
АК			
Амлодипин	2,5	10	1
Дилтиазем, форма с замедленным высвобождением	120-180	360	1
Нитрендипин	10	20	1-2
ТПД			
Бендрофлуметиазид	5	10	1
Хлорталидон	12,5	12,5-25	1
Гидрохлортиазид	12,5-25	25-100*	1-2
Индапамид	1,25	1,25-2,5	1
* В соответствии с доказательным подходом рекомендуемая доза, характеризующаяся оптимальным соотношением «эффективность/безопасность», для гидрохлортиазида составляет 25-50 мг.			

Эксперты не рекомендуют назначать в качестве стартового антигипертензивного средства β-адреноблокаторы, поскольку, согласно данным РКИ LIFE (2002), на фоне их приема частота комбинированной ПКТ (сердечно-сосудистая смерть + ОИМ + мозговой инсульт) выше, чем при назначении БРА (главным образом за счет мозговых инсультов). В других исследованиях либо эффективность β-адреноблокаторов была такой же, как и прочих антигипертензивных средств, либо полученные результаты не позволяли сделать сколь угодно определенных выводов.

Причина, по которой в качестве препаратов первой линии не рекомендуют использовать β-адреноблокаторы, заключается в том, что, согласно данным РКИ ALLHAT (2003), их прием в сравнении с назначением диуретиков приводит к худшим исходам, т.е. ассоциируется с более высокой частотой цереброваскулярных событий, СН и комбинированного сердечно-сосудистого исхода. Не проводилось удовлетворительных в методологическом отношении РКИ, в которых бы сопоставлялась эффективность препаратов четырех рекомендуемых классов со следующими лекарственными средствами: β-адреноблокаторами с α-адреноблокирующими свойствами (например, карведилолом), β-адреноблокаторами с вазодилатирующими свойствами (например, небивололом), агонистами центральных α₂-адренорецепторов (например, клонидином), вазодилаторами прямого действия (например, гидралазином), антагонистами альдостерона (например, спиронолактоном),

антагонистами периферических адренергических рецепторов (например, резерпином) и петлевыми диуретиками (например, фуросемидом). В силу этого перечисленные средства не могут быть рекомендованы для антигипертензивной терапии первой линии. Помимо того, отсутствует информация об РКИ, в которых сравнивались диуретики и БРА, а также ИАПФ и БРА. Результаты РКИ ONTARGET экспертами не рассматривались, так как в данном исследовании АГ не являлась обязательным критерием включения.

Препараты, рекомендуемые для пациентов, принадлежащих к общей популяции, следует использовать и у больных с сопутствующим СД, поскольку влияние этих средств на большие сердечно-сосудистые и цереброваскулярные исходы от наличия СД не зависит.

Необходимо подчеркнуть следующие моменты. Во-первых, многим пациентам для того, чтобы контролировать АД, необходимо назначить несколько антигипертензивных

препаратов. Хотя рекомендация 6 относится к выбору лекарственного средства для стартовой монотерапии, эксперты считают, что любой из рекомендованных четырех классов можно с успехом использовать и для комбинированного лечения (см. рекомендацию 9). Во-вторых, под ТПД в рекомендации 6 подразумеваются тиазидные диуретики, хлорталидон и индапамид. Петлевые и калийсберегающие диуретики в качестве антигипертензивных средств первой линии не рассматриваются. В-третьих, для достижения результатов, продемонстрированных в соответствующих РКИ, дозы назначаемых диуретиков должны быть такими же, как и в этих исследованиях (табл. 2). В-четвертых, эксперты не анализировали данные тех РКИ, в которые входили особые группы больных (например, с ИБС или СН). Следовательно, применять рекомендацию 6 у данных пациентов нужно с осторожностью. Принципам лечения больных с ХБП посвящена рекомендация 8.

Рекомендация 7 (В — для лиц негроидной расы, относящихся к общей популяции, С — для лиц негроидной расы, страдающих СД)

У лиц негроидной расы, относящихся к общей популяции (в т.ч. для пациентов с СД), антигипертензивную терапию следует начинать с ТПД или АК.

Рекомендация 7 основана на анализе результатов, которые были получены для

Продолжение на стр. 30.

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 широко 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 В (в том числе у детей 10–17 лет), триглицеридов, с целью уменьшения 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 дислипидемий, 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. **Побочное действие:** 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) уровня 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 липопротеинов 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, Go KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. *Drugs* 2001;61(12):1835–81.
2. Wierzbicki AS. Atorvastatin. *Exp Opin Pharmacother* 2001;2(5):819–30.
3. Sever PS, Dahlöf B, Poulter 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;364:685–95.
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CJ, 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 of Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2005;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, Papatheodorou A, Mercouris 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* 2008;97:61–67.
14. CISCPR (Center for Information on Clinical Research Participation): <http://www.ciscpr.org>. How to Find Clinical Trial Results. Доступно по ссылке http://www.ciscpr.org/patient/madharoes/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

P.A. James, S. Oparil, B.L. Carter et al.

Тактические подходы при артериальной гипертензии у взрослых: руководство, основанное на доказательствах (2014)

Продолжение. Начало на стр. 26.

заранее выделенной и достаточно крупной подгруппы пациентов — представителей негроидной расы, вошедших в методологически качественное РКИ ALLHAT. Согласно выводам этого исследования, у больных — представителей негроидной расы (независимо от наличия у них СД) ТПД по сравнению с ИАПФ оказывали более благоприятное влияние на цереброваскулярные исходы, частоту СН и комбинированной сердечно-сосудистой ПКТ. Таким образом, лицам негроидной расы предпочтительнее назначать не ИАПФ, а ТПД. По сравнению с диуретиками АК у этих пациентов обладают меньшей профилактической эффективностью в отношении СН. Однако по влиянию на прочие конечные точки (комбинированную сердечно-сосудистую, цереброваскулярную, почечную, общую смертность) между этими группами препаратов отличий нет. Именно поэтому в качестве антигипертензивной терапии первой линии эксперты рекомендуют назначать как ТПД, так и АК.

Преимущество АК перед ИАПФ также было продемонстрировано в РКИ ALLHAT. В частности, у лиц негроидной расы, начинавших лечение с ИАПФ, частота мозговых инсультов оказалась на 51% выше, чем у таких же пациентов, которым для стартовой терапии назначали АК (относительный риск 1,51; 95% ДИ 1,22-1,86). Для пациентов — представителей негроидной расы не выполняли исследований надлежащего методологического качества, в которых бы сравнивались диуретики или АК, с одной стороны, и β-адреноблокаторы, БРА или прочие блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) — с другой.

Рекомендации для пациентов — представителей негроидной расы, страдающих СД, имеют более слабую доказательную базу. Это связано с тем, что для данной категории больных приемлемых по методологическому качеству РКИ, сравнивавших стартовую терапию АК и ИАПФ, не проводили. В результате рекомендация 7 построена на экстраполяции результатов, полученных в РКИ ALLHAT для лиц

негроидной расы, 46% из которых имели СД. Выводы post hoc анализа, выполненного в рамках РКИ ALLHAT (пациенты негроидной расы с метаболическим синдромом, среди которых у 68% был СД), хотя и подтверждают обоснованность рекомендации 7, тем не менее в силу недостаточной своей доказательности экспертами не учитывались.

Принципу лечения чернокожих пациентов с СД и ХБП посвящена рекомендация 8.

Рекомендация 8 (В)

Для улучшения почечных исходов у лиц в возрасте ≥18 лет, имеющих ХБП и АГ, антигипертензивную терапию необходимо начинать с ИАПФ или БРА. Если эта категория пациентов уже получает антигипертензивные средства, к ним следует добавить ИАПФ или БРА. Данный подход должен распространяться на всех больных с АГ и ХБП вне зависимости от их расовой принадлежности и наличия у них СД.

Представленная рекомендация касается всех пациентов с ХБП независимо от того, имеется ли у них протеинурия или нет. Основанием для выбора ИАПФ и БРА служит их благоприятное действие на почечные исходы, тогда как доказательная база относительно влияния этих препаратов на сердечно-сосудистые конечные точки у пациентов с ХБП менее убедительна. Так, при ХБП ни ИАПФ, ни БРА не превосходят по своим кардиоваскулярным эффектам β-адреноблокаторы и АК. Лишь в РКИ IDNT было показано, что частота СН на фоне приема БРА меньше, чем при назначении АК, однако в это исследование

включались только пациенты с диабетической нефропатией и протеинурией. Ни в одном из исследований не проводили прямого сравнения ИАПФ и БРА по их влиянию на сердечно-сосудистый прогноз. В то же время оба препарата подавляют активность РАС и обладают сходным воздействием на почечные исходы. Исследование AASK продемонстрировало, что ИАПФ способны улучшать почечные исходы при ХБП у лиц негроидной расы, и это служит еще одним доводом в пользу назначения данных препаратов таким пациентам.

Эксперты обращают внимание на существование потенциального конфликта между рекомендацией 8 (использовать ИАПФ или БРА у больных с АГ и ХБП) и рекомендацией 7 (назначать пациентам — представителям негроидной расы диуретики или АК). Действительно, какой же должна быть тактика врача в отношении больного — представителя негроидной расы с ХБП? Если у этого пациента имеется протеинурия, вероятность прогрессирования болезни до терминальной стадии почечной недостаточности достаточно велика. Поэтому, по мнению экспертов, начинать антигипертензивную терапию в таких случаях нужно с ИАПФ или БРА. При наличии у лиц негроидной расы ХБП без протеинурии выбор стартового препарата, будучи менее очевидным, должен проводиться между ТПД, АК, ИАПФ и БРА. Если стартовую терапию начинали не с ИАПФ или БРА, то эти препараты следует добавить к лечению тем больным, у которых не удастся достичь целевого уровня АД. Так как подавляющему большинству пациентов — представителей негроидной расы с ХБП и АГ необходимы несколько антигипертензивных средств, очевидно, что ИАПФ или БРА должны быть назначены в любом случае: то ли как препараты стартовой терапии, то ли в дополнение к диуретикам или АК.

Доказательная база, обосновывающая назначение блокаторов РАС при ХБП и АГ у лиц старше 75 лет, отсутствует. Больным этой группы ИАПФ и БРА могут принести пользу. Тем не менее лицам в возрасте >75 лет, имеющим ХБП и АГ, также следует назначать и ТПД с АК.

ИАПФ и БРА нередко вызывают увеличение концентрации сывороточного креатинина и гиперкалиемию, особенно при почечной дисфункции. Хотя развитие этих побочных эффектов далеко не всегда требует коррекции проводимого лечения, назначение больным с ХБП блокаторов РАС должно сопровождаться контролем креатининемии и уровня сывороточных электролитов. В отдельных случаях из соображений безопасности препарат отменяют либо снижают его дозу.

Рекомендация 9 (Е)

Главная цель антигипертензивной терапии заключается в достижении и последующем поддержании целевого уровня АД. Если в течение первого месяца лечения целевого уровня АД достичь не удастся, необходимо либо увеличить дозу принимаемого препарата, либо дополнительно назначить второй препарат, который должен относиться к одной из фармакологических групп, перечисленных в рекомендации 6 (ТПД, АК, ИАПФ или БРА). Врач должен продолжать контролировать АД и, до тех пор пока не будет достигнут целевой уровень АД, быть готовым к коррекции терапии. Если целевого уровня АД нельзя достичь на фоне приема двух антигипертензивных препаратов, из приведенного выше списка нужно добавить третье средство и титровать его дозу. Не следует одновременно назначать ИАПФ и БРА. Если целевой уровень АД не может быть достигнут назначением трех препаратов из фармакологических групп, перечисленных в рекомендации 6 (из-за наличия противопоказаний либо вследствие недостаточной эффективности лечения), допустимо назначить антигипертензивное средство, принадлежащее к другой группе. Потребность

Таблица 3. Тактика дозирования антигипертензивных препаратов		
Тактика	Характеристика	Практическая реализация
А	Стартовая терапия одним препаратом, увеличение его дозы до максимальной, последующее добавление второго препарата	Если на фоне приема стартового препарата целевого уровня АД достичь не удалось, следует титровать дозу этого препарата до максимальной рекомендуемой. Если на фоне приема одного препарата, доза которого увеличена до максимальной рекомендуемой, целевого уровня АД достичь не удалось, следует добавить второе средство (ТПД, АК, ИАПФ или БРА) и титровать его дозу (вплоть до максимальной рекомендуемой) до тех пор, пока не будет достигнут целевой уровень АД. Если на фоне приема двух препаратов целевого уровня АД достичь не удалось, следует выбрать третье средство (ТПД, АК, ИАПФ или БРА), избегая при этом одновременного назначения ИАПФ и БРА. Дозу третьего препарата (вплоть до максимальной рекомендуемой) необходимо титровать до тех пор, пока не будет достигнут целевой уровень АД
В	Стартовая терапия одним препаратом и последующее добавление второго средства до того, как будет достигнута максимальная доза первого препарата	Стартовая терапия должна начинаться с одного препарата, а далее следует добавить второе средство до того, как будет достигнута максимальная рекомендуемая доза первого препарата. Далее необходимо титровать дозы обоих средств (вплоть до максимальных рекомендуемых), пока не будет достигнут целевой уровень АД. Если на фоне приема двух препаратов целевого уровня АД достичь не удалось, следует выбрать третье средство (ТПД, АК, ИАПФ или БРА), избегая при этом одновременного назначения ИАПФ и БРА. Дозу третьего препарата (вплоть до максимальной рекомендуемой) необходимо титровать до тех пор, пока не будет достигнут целевой уровень АД
С	Стартовая терапия одновременно двумя препаратами, назначаемыми в виде двух разных таблеток или одной (комбинированной) таблетки	Стартовая терапия должна начинаться с одновременного приема двух препаратов, которые назначают в виде двух разных таблеток или одной (комбинированной) таблетки. Некоторые эксперты рекомендуют начинать терапию с ≥2 препаратов, если уровень САД составляет >160 мм рт. ст. и/или ДАД — >100 мм рт. ст. либо если уровень САД превышает целевой на >20 мм рт. ст. и/или ДАД — на >10 мм рт. ст. Если на фоне приема двух препаратов целевого уровня АД достичь не удалось, следует выбрать третье средство (ТПД, АК, ИАПФ или БРА), избегая при этом одновременного назначения ИАПФ и БРА. Дозу третьего препарата (вплоть до максимальной рекомендуемой) необходимо титровать до тех пор, пока не будет достигнут целевой уровень АД

Таблица 4. Сравнительная характеристика предыдущей и настоящей версий JNC		
Особенности	JNC 7	JNC 8
Методология	Выполненный экспертами несистематический обзор литературы (с оценкой разнообразия дизайна исследований). Рекомендации были основаны на консенсусе	Выбранные экспертами (при участии специалистов-методологов) ключевые вопросы и критерии обзора. Выполненный специалистами-методологами исходный систематический обзор, в который включали только результаты, полученные в РКИ. Последующий обзор результатов, полученных в РКИ, и разработка экспертами рекомендаций (с помощью стандартизированного протокола)
Критерии	Давались определения АГ и прегипертензии	Определения АГ и прегипертензии не указаны, однако приведены пороговые уровни АД для назначения лекарственной терапии
Цели лечения	Различные цели лечения для пациентов с неосложненной АГ и больных с различной сопутствующей патологией (СД и ХБП)	Одинаковые цели лечения для всех пациентов с АГ, за исключением отдельных групп больных, для которых имеется доказательное обоснование иных целей лечения
Изменение образа жизни	Рекомендации по изменению образа жизни основывались на обзоре литературы и мнении экспертов	Подходы к изменению образа жизни основаны на доказательных рекомендациях, которые разработаны специальной Рабочей группой
Лекарственная терапия	Для начальной терапии были рекомендованы 5 групп препаратов. Большинству пациентов в качестве стартовых средств рекомендовали ТПД, тогда как четкие показания для назначения этим больным прочих препаратов отсутствовали.	Препараты, относящиеся к четырем фармакологическим группам (ИАПФ или БРА, АК или диуретики), а также их дозы рекомендуются на основании результатов, полученных в РКИ. Рекомендации фармакологических групп в зависимости от расовой принадлежности пациента, наличия или отсутствия у него ХБП и СД основаны на доказательном обзоре
Круг рассматриваемых проблем	Освещалось множество вопросов (методы измерения АД, клиническая оценка пациента, вторичная АГ, приверженность к назначенному лечению, резистентная АГ, АГ у отдельных категорий больных). Основанием для выводов служили обзор литературы и мнение экспертов	Освещено ограниченное число наиболее важных, по мнению экспертов, вопросов
Процесс рецензирования, предшествовавший публикации документа	Документ рецензировался Координационным комитетом Национальной образовательной программы по АГ, которая представляет собой объединение 39 крупных профессиональных, общественных и добровольных организаций, а также 7 федеральных агентств	Документ рецензировался экспертами, в т.ч. представителями профессиональных и общественных организаций, а также федеральных агентств. Исключалось официальное спонсорство со стороны какой-либо организации

Таблиця 5. Сравнительная характеристика текущих рекомендаций по диагностике и лечению АГ

Документ	Целевой контингент	Целевой уровень АД, мм рт. ст.	Стартовая терапия
JNC 2014	Лица в возрасте ≥ 60 лет	$<150/90$	Не относящиеся к негроидной расе: ТПД, ИАПФ, БРА или АК
	Лица в возрасте <60 лет	$<140/90$	Представители негроидной расы: ТПД или АК
	Больные с СД	$<140/90$	ТПД, ИАПФ, БРА или АК
	Больные с ХБП	$<140/90$	ИАПФ или БРА
ESH/ESC 2013	Лица нестарческого возраста	$<140/90$	β -Адреноблокаторы, ТПД, АК, ИАПФ или БРА
	Лица старческого возраста <80 лет	$<150/90$	
	Лица старческого возраста ≥ 80 лет	$<150/90$	
	Больные с СД	$<140/85$	ИАПФ или БРА
	Больные с ХБП без протеинурии	$<140/90$	ИАПФ или БРА
	Больные с ХБП и протеинурией	$<130/90$	
СНЕР 2013	Лица старческого возраста <80 лет	$<140/90$	ТПД, β -адреноблокаторы (у лиц в возрасте <60 лет), ИАПФ (у не относящихся к негроидной расе) или БРА
	Лица старческого возраста ≥ 80 лет	$<150/90$	
	Больные с СД	$<130/80$	ИАПФ или БРА у лиц, имеющих дополнительный сердечно-сосудистый риск либо ИАПФ, БРА, ТПД или дигидропиридиновые АК у лиц без дополнительного сердечно-сосудистого риска
	Больные с ХБП	$<140/90$	ИАПФ или БРА
ADA 2013	Больные с СД	$<140/90$	ИАПФ или БРА
KDIGO	Больные с ХБП без протеинурии	$\leq 140/90$	ИАПФ или БРА
	Больные с ХБП и протеинурией	$\leq 130/80$	
NICE 2011	Лица в возрасте <80 лет	$<140/90$	<55 лет — ИАПФ или БРА
	Лица в возрасте ≥ 80 лет	$<145/90$	≥ 55 лет или лица негроидной расы — АК
ISHIB 2010	Лица негроидной расы, риск низкий	$<135/85$	Диуретики или АК
	Поражение органов-мишеней или высокий сердечно-сосудистый риск	$<130/80$	

в консультации кардиолога, специализирующегося на терапии АГ, может возникнуть в том случае, если рекомендуемая тактика не привела к достижению целевого уровня АД либо если возникли трудности при выборе лечебного подхода у пациента с осложненным течением болезни.

На рисунке представлен тактический алгоритм, составленный на основе рекомендации 9. Однако доказательства того, что этот алгоритм валиден (т.е. позволяет улучшить клинические исходы), отсутствуют.

Каким образом врачу следует титровать дозы и комбинировать между собой препараты, рекомендуемые в настоящем руководстве? Соответствующие РКИ не проводились, поэтому ответ на данный вопрос основан на мнении экспертов. В РКИ применяли три тактических подхода (табл. 3), однако их влияние на смертность и частоту сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных событий не сопоставлялось. Правда, в ряде исследований получены данные о том, что один из этих подходов способствует более быстрому достижению целевого уровня АД, тогда как другой повышает приверженность больного к назначаемой терапии. Тем не менее в данных работах эффект лечения оценивали по нежестким конечным точкам, в силу чего эксперты такие результаты не учитывали. Таким образом, любой из рекомендуемых подходов является вполне приемлемым. Выбор одного из них должен зависеть от индивидуальных особенностей и предпочтений пациента, предпочтений врача, переносимости конкретных препаратов. Какая бы тактика ни была выбрана, врачу следует регулярно контролировать уровень АД у больного, помогать ему менять (на доказательных началах) свой образ жизни, корректировать лечение для достижения и поддержания целевого уровня АД. Под коррекцией в большинстве случаев подразумевается усиление терапии, в частности повышение дозы препарата или назначение дополнительных средств.

Эксперты подчеркивают, что в определенных ситуациях один антигипертензивный препарат может быть заменен другим. Основаниями для этого должны служить либо отсутствие эффекта, либо развитие побочных реакций.

Ограничения

Настоящее руководство не исчерпывает всей проблематики АГ. Задача руководства заключалась в том, чтобы дать ответы на следующие три вопроса.

- Улучшает ли начало терапии антигипертензивными препаратами, которые снижают АД до определенного порогового уровня, прогноз у взрослых пациентов с АГ?

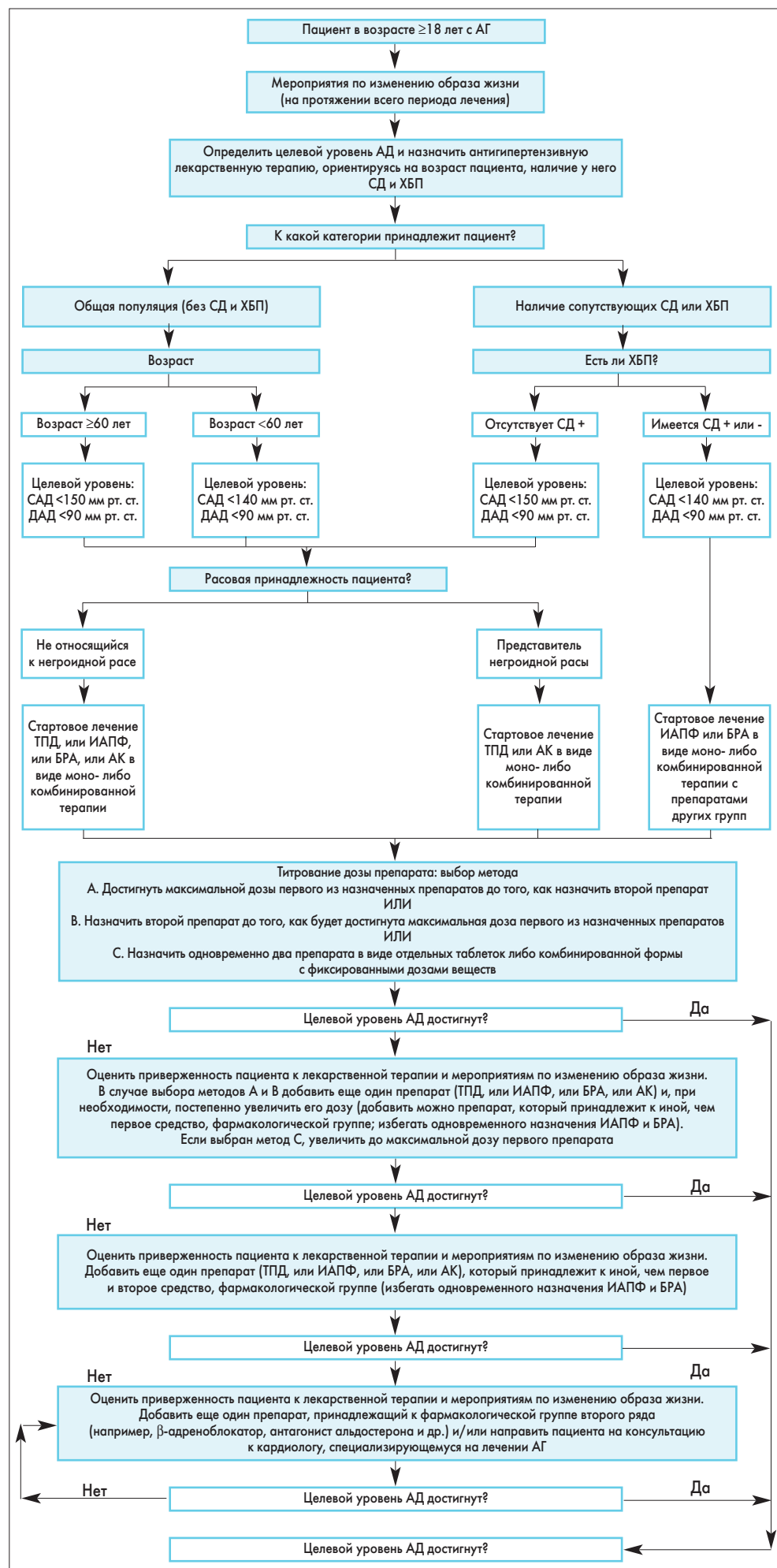
- Улучшает ли длительная терапия антигипертензивными препаратами, которые снижают АД до определенного порогового уровня, прогноз у взрослых пациентов с АГ?

- Сопоставимы ли у взрослых пациентов с АГ различные антигипертензивные препараты или их фармакологические группы по эффективности и побочным реакциям?

Наличие такой задачи принципиально отличает данную версию руководства от предыдущей (табл. 4).

Врачам часто приходится лечить больных с множеством сопутствующих заболеваний или других особенностей, которые могут иметь значение для терапии АГ. Тем не менее у большинства пациентов выбор лечебной тактики прежде всего определяется ответами на три приведенных выше вопроса. В настоящем обзоре не обсуждались приверженность к назначаемой терапии или ее стоимость. Несмотря на это, эксперты признают важность данных проблем.

При составлении доказательного обзора не использовались результаты обсервационных исследований, систематических обзоров, метаанализов. Также эксперты не рассматривали данные своего собственного метаанализа, который основывался на заранее определенных критериях включения. Таким образом, эксперты решили ограничиться только РКИ, поскольку этим исследованиям присуще достаточно высокое методологическое качество. Кроме того, проведено значительное количество РКИ, охватывавших большие популяции пациентов и при этом отвечавших выбранным критериям включения. Не рассматривались РКИ, в которых участвовали пациенты с нормальным уровнем АД. Если результаты методологически качественных РКИ отсутствовали либо были недоступны, эксперты учитывали доказательство приемлемого качества, полученные

**Рис. Алгоритм ведения взрослых пациентов с АГ**

в других исследованиях; информацию, опубликованную в профессиональных изданиях, но не относящуюся к РКИ; личный опыт.

Многие РКИ проводились тогда, когда общий сердечно-сосудистый риск был существенно выше, чем в настоящее время. Следовательно, нельзя исключить, что представления об эффективности лекарственных препаратов могут оказаться завышенными.

Обсуждение

В таблице 5 приведена сравнительная характеристика настоящего руководства с другими авторитетными рекомендациями, используемыми в мире.

В Руководстве JNC 7, как и в ряде аналогичных документов, рекомендации по выбору целевого уровня АД у пациентов с СД и ХБП основаны на результатах обсервационных исследований. Недавно было опубликовано несколько руководств

(например, подготовленное Американской диабетической ассоциацией — ADA), в которых за целевой уровень АД принята та же величина, что и в представленном обзоре. В других документах (например, в подготовленном Европейским обществом артериальной гипертензии — ESH) у пожилых лиц САД рекомендуется снижать до целевого уровня, равного <150 мм рт. ст. Правда, эти рекомендации касаются людей старше 80, а не 60 лет. Указанные различия отражают недостаток соответствующих доказательств, полученных в РКИ.

James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA.

Опубликовано онлайн 18 декабря 2013 г.

Сокращенный перевод с англ. Глеба Данина

А.Н. Беловол, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор, И.И. Князькова, д.м.н., кафедра клинической фармакологии, Харьковского национального медицинского университета

Лечение ишемической болезни сердца, ассоциированной с хроническим обструктивным заболеванием легких: место β-адреноблокаторов

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение многих лет является главной причиной смертности населения экономически развитых стран [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2008 г. смертность по причине сердечно-сосудистых заболеваний в мире составила 30% (> 17 млн человек) от всех случаев смерти, из них 7,3 млн человек умерло от ИБС [3]. В Украине смертность вследствие болезней системы кровообращения в 2012 г. составила 66,3% от общей смертности, из них около половины – по причине ИБС [4]. Существенно, что только 40-50% больных знает о наличии у них стабильной стенокардии, тогда как в 50-60% случаев болезнь остается нераспознанной [5].

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) — одна из наиболее распространенных патологий взрослого населения во всем мире, ей подвержены от 7 до 18,2% лиц старше 40 лет [6-8]. По данным проекта по оценке глобального бремени болезней (Global Burden of Disease) [9], ежегодно ХОЗЛ является причиной смерти 2,9 млн человек в мире. Кроме того, эксперты ВОЗ прогнозируют, что к 2020 г. данное заболевание займет 3-е место среди всех причин летальности [10]. Особо следует подчеркнуть, что только в 25% случаев ХОЗЛ выявляется на ранних стадиях [11]. Оно часто сопровождается другими болезнями (сопутствующими), которые могут существенно ухудшить прогноз. Наиболее часто ХОЗЛ ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией (АГ), в большинстве случаев ИБС.

По данным эпидемиологического исследования [12], включившего 1861 пациента, у больных ХОЗЛ существует повышенный в 3,36 раза риск смерти от сердечно-сосудистых событий в целом и в 5,65 раза от ИБС. Установлена прямая зависимость риска сердечно-сосудистой смерти от величины объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) — главного количественного критерия бронхиальной обструкции [12, 13]. Продemonстрировано, что ведущей причиной летальности больных ХОЗЛ легкого и среднетяжелого течения является ИБС [14]. Так, среди пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОЗЛ, в трети случаев выявляется ИБС, со следующей структурой: в 40-50% случаев — постинфарктный кардиосклероз, 21-33% — стабильная стенокардия, 19-29% — аритмии [15]. Следует подчеркнуть, что коморбидное течение ХОЗЛ и ИБС характеризуется модификацией типичного ангинозного приступа, высокой встречаемостью атипичного течения стенокардии (у 61,1% больных) и эпизодов безболевой ишемии миокарда (ИМ) (у 55,9% пациентов) [16]. Последняя ассоциируется с высокой частотой кардиоваскулярных осложнений (в 64,5% случаев), в частности развитием прогрессирующей стенокардии и жизнеугрожающих нарушений ритма [16]. Согласно данным популяционных исследований у больных ХОЗЛ риск сердечно-сосудистой смертности повышен в 2-3 раза и составляет приблизительно 50% от общего количества летальных случаев [17, 18].

В эпидемиологическом исследовании Copenhagen City Heart Study [19] изучена эпидемиология аритмий у пациентов с ХОЗЛ и их связь со смертельными исходами. Установлено, что ХОЗЛ ассоциируется с высокой частотой нарушений ритма сердца. Частота фибрилляции предсердий находится в зависимости от показателей нарушения вентиляционной функции

легких. Так, у больных ХОЗЛ с указанием на перенесенный ИМ в анамнезе, фибрилляция предсердий возникала в два раза чаще при показателях ОФВ₁ < 60%. Контрольной группой служили участники с ХОЗЛ при наличии показателей ОФВ₁ > 60%.

Warnier M.J. и соавт. [20] провели анализ частоты внезапной сердечной смерти у пациентов с ХОЗЛ и изучили взаимосвязь этого показателя с общим сердечно-сосудистым риском и приемом бронходилататоров. При этом были использованы базы данных исследований ARREST (Amiodarone in the Out-of-hospital Resuscitation of Refractory Sustained Ventricular Tachyarrhythmias), представившем анализ 1310 случаев внезапной сердечной смерти, и PHARMO, включившего 5793 взрослых в группе контроля). Продemonстрировано, что ХОЗЛ ассоциируется с увеличением риска внезапной сердечной смерти (15% в основной группе и 11% в группе контроля). У больных ХОЗЛ с высоким сердечно-сосудистым риском (относительный риск 3,5; 95% доверительный интервал 2,7-4,4) наблюдалось большее увеличение риска внезапной сердечной смерти, чем у пациентов с низким показателем такового (ОР 1,3; 95% ДИ 0,9-1,9). Кроме того, риск внезапной сердечной смерти значительно возрастал у больных ХОЗЛ, получавших β₂-агонисты короткого действия или антихолинергические средства (ОР 3,9; 95% ДИ 1,7-8,8 и ОР 2,7; 95% ДИ 1,5-4,8), по сравнению с лицами без ХОЗЛ, у которых применяли эти же средства.

Взаимосвязь патогенетических механизмов ХОЗЛ и ИБС. Точный механизм, объединяющий ХОЗЛ с патологией сердечно-сосудистой системы, окончательно не известен. Патогенетически столь частая ассоциация ХОЗЛ, ИБС, сердечной недостаточности и аритмий определяется целым рядом обстоятельств. В первую очередь следует отметить общий доминирующий фактор риска — курение. Важно подчеркнуть, что наличие ХОЗЛ и ИБС зависит от возраста человека, заболеваемость ими прогрессивно нарастает после 50 лет.

В настоящее время ХОЗЛ определяют как заболевание, характеризующееся развитием локальных и системных воспалительных эффектов [21, 22], лежащих в основе системных проявлений, включая сердечно-сосудистые осложнения. Воспаление в дыхательных путях у пациентов с ХОЗЛ выглядит как патологически усиленный нормальный воспалительный ответ дыхательных путей на длительно воздействующие раздражающие факторы, например сигаретный дым. Отмечено, что при ХОЗЛ системное воспаление поддерживается даже после отказа от курения и увеличивается в период обострения заболевания [23]. Важно отметить, что биомаркеры системного

воспаления С-реактивный белок, фибриноген, интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактор некроза опухоли и др. [24], содержание которых увеличивается в периферической крови у больных ХОЗЛ [25], аналогичны таковым при сердечно-сосудистых заболеваниях, что делает возможным их участие в повреждении миокарда. Примечательно, что именно во время обострений ХОЗЛ отмечается самый высокий риск сердечно-сосудистых событий [26]. У пациентов с ХОЗЛ очень часто значительно снижена физическая активность вследствие прогрессирующей одышки, что также может способствовать системному воспалению. Кроме того, существует гипотеза о том, что старение само по себе представляет определенный хронический воспалительный процесс, проявляющийся разными органными нарушениями, при этом сердечно-сосудистая и респираторная системы поражаются наиболее часто [27].

Следует подчеркнуть, что патофизиологические механизмы, лежащие в основе ХОЗЛ, в частности окислительный стресс и хроническая гипоксия, являются важными факторами развития атеросклеротического процесса и прогрессирования ИБС [28-30]. Установлено, что окислительный стресс и воспаление при ХОЗЛ ассоциируются с интенсивностью и тяжестью атеросклероза у пациентов с подтвержденной ИБС вследствие эндотелиальной дисфункции [31]. Исследования, проведенные Enriquez J. и соавт. [32], выявили отличительные черты коронарного атеросклероза у больных ХОЗЛ в виде многососудистого типа поражения с меньшим количеством окклюзий коронарных артерий, но имеющего большую распространенность по сравнению с таковой у пациентов без ХОЗЛ.

Для ИБС ведущими механизмами ремоделирования сердца являются гиперактивность симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, а также системного воспаления при участии дисфункции эндотелия. Однако подобные процессы всегда имеют место и при ХОЗЛ. Но если их влияние на прогрессирование ИБС доказано и хорошо изучено, то при ХОЗЛ данные о нем ограничены, а при сочетанной патологии — единичны [33].

β-Адреноблокаторы используются для лечения больных ИБС со стенокардией напряжения уже с 60-х годов XX века. Эффективность β-блокаторов при сердечно-сосудистых заболеваниях была неоднократно подтверждена в крупных рандомизированных клинических исследованиях. В настоящее время общепризнано, что β-адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности являются базисными препаратами для лечения всех форм ИБС при отсутствии противопоказаний. Применение β-адреноблокаторов приводит к сокращению количества и

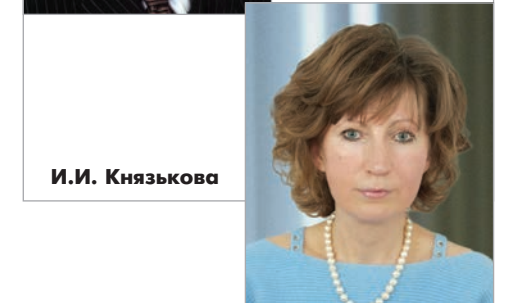
продолжительности приступов стенокардии и эпизодов безболевой ишемии миокарда, уменьшению потребности в приеме короткодействующих нитратов, улучшению переносимости физической нагрузки. Антиишемический эффект β-адреноблокаторов реализуется за счет снижения потребности миокарда в кислороде, уменьшения ЧСС и силы сердечных сокращений в результате блокады β-адренергических рецепторов миокарда. Одновременно β-адреноблокаторы уменьшают конечное диастолическое давление в левом желудочке и увеличивают градиент давления, обеспечивая улучшение перфузии миокарда во время диастолы [34]. Кроме того, β-адреноблокаторы оказывают позитивные эффекты при терапии ИБС, проявляющиеся в антиаритмической активности, в том числе антифибрилляторной, и антиагрегантном действии.

Лечение больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС представляет определенные трудности, поскольку попытки активного медикаментозного воздействия на одно заболевание сопряжены с реальной угрозой ятрогенного обострения другого заболевания [35]. В частности, применение β₂-агонистов приводит к повышенному риску неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХОЗЛ, одним из которых является тахикардия — существенный независимый фактор риска для развития ИБС, а также фатального ИМ, внезапной смерти, сердечно-сосудистой и общей смертности [36]. Доказано, что у пациентов с легочной патологией отмечается склонность к синусовой тахикардии и другим нарушениям ритма, обусловленным гиперактивацией симпатической нервной системы, гипоксией, длительным приемом бронхолитических препаратов [37, 38]. Достижение целевых цифр ЧСС у больных ИБС в сочетании с ХОЗЛ является важным аспектом лечения, так как позволяет замедлить прогрессирование заболеваний и улучшить прогноз жизни пациентов. В то же время β-адреноблокаторы — препараты выбора при лечении ИБС — способны усиливать бронхиальную обструкцию и ухудшать течение ХОЗЛ [39].

β-Адреноблокаторы представляют собой весьма неоднородную по фармакологическим эффектам группу лекарственных средств, отличающихся по кардиоселективности (способности избирательно блокировать β₁-адренорецепторы миокарда), наличию или отсутствию внутренней симпатомиметической активности, липофильности, вазодилатирующего, мембраностабилизирующего, антиагрегантного и других эффектов. Особенностью кардиоселективных β-адреноблокаторов по сравнению с неселективными является большее сродство к β₁-рецепторам сердца, чем к β₂-адренорецепторам. Следует учитывать, что степень кардиоселективности неодинакова у различных лекарственных



А.Н. Беловол



И.И. Князькова

средств. Препараты с высоким индексом избирательности (например, бисопролол, небиволол) являются высокоселективными. Важно отметить, что в больших дозах даже селективные β_1 -адреноблокаторы взаимодействуют с β_2 -адренорецепторами и могут терять специфичность и ингибировать β_2 -рецепторы.

В миокарде соотношение β_1 - и β_2 -рецепторов составляет 4:1, то есть β -адренергическая стимуляция сердца осуществляется главным образом через β_1 -рецепторы и большинство сердечно-сосудистых эффектов β -адреноблокаторов связано с блокадой β_1 -рецепторов. Поэтому в лечении ИБС используют в основном кардиоселективные β -адреноблокаторы, обладающие аффинностью к β_1 -рецепторам, степень которой является дозозависимой и носит индивидуальный характер. В низких дозах β_1 -селективные препараты мало влияют на физиологические реакции, опосредуемые периферическими β_2 -адренорецепторами — бронходилатацию, секрецию инсулина, мобилизацию глюкозы из печени, вазодилатацию и сократительную деятельность матки во время беременности, поэтому обладают преимуществами относительно выраженности гипотензивного действия, меньшей частоты побочных эффектов по сравнению с неселективными. Высокий уровень селективности β_1 -адреноблокады дает возможность применения у больных с бронхообструктивными заболеваниями, у курильщиков (за счет менее выраженной реакции на катехоламины), пациентов с дислипидемией, сахарным диабетом 1 и 2 типа, нарушениями периферического кровообращения по сравнению с неселективными и менее селективными β -адреноблокаторами [41].

Получены данные, свидетельствующие о том, что β -адреноблокаторы при длительном приеме улучшают выживаемость и снижают риск развития обострений у различных категорий пациентов с ХОЗЛ. Показано, что в большинстве случаев польза от их применения существенно превышает риск. В ряде исследований на репрезентативных группах больных показано, что назначение кардиоселективных β -адреноблокаторов ассоциировано со снижением смертности у пациентов с ХОЗЛ, перенесших ОИМ или крупное кардиоваскулярное хирургическое вмешательство [42, 43].

Преимущества терапии β -блокаторами у пациентов с ИБС достаточно хорошо изучены. В исследовании Chen и соавт. [42] отслеживается действие β -блокаторов у больных пожилого возраста с перенесенным ОИМ, ассоциированным с ХОЗЛ и бронхиальной астмой, включенных в Cooperative Cardiovascular Project. Установлено, что среди 54 962 пациентов без противопоказаний к β -адреноблокаторам больным ХОЗЛ и бронхиальной астмой (20%) значительно реже назначались β -блокаторы при выписке после ОИМ. После поправки на демографические и клинические факторы отмечено, что прием β -блокаторов ассоциируется с более низкой одногодичной смертностью у пациентов с ХОЗЛ и бронхиальной астмой, не принимавших β -агонисты (ОР 0,85; 95% ДИ 0,73-1,00), что было аналогично данным больных без ХОЗЛ и бронхиальной астмы (ОР 0,86; 95% ДИ 0,81-0,92). При этом преимуществ терапии β -блокаторами у участников, получавших лечение β -агонистами, либо с тяжелой ХОЗЛ или бронхиальной астмой не отмечено. Следовательно, терапия β -блокаторами может быть полезной у пожилых пациентов с ОИМ в сочетании с ХОЗЛ или бронхиальной астмой легкого течения, при более тяжелом течении преимуществ не выявлено.

В эпидемиологическом исследовании [44] представлен анализ долгосрочной эффективности терапии β -адреноблокаторами у больных ХОЗЛ, включая лиц,

не имевших сердечно-сосудистых заболеваний. В исследование включено 2230 пациентов с ХОЗЛ в возрасте $64,8 \pm 11,2$ года, количество мужчин составило 53%, с установленной сердечно-сосудистой патологией — 44,9%. В начале исследования диагноз ХОЗЛ отмечался у 25% участников, у остальных диагноз был установлен в процессе исследования. Период наблюдения составил $7,2 \pm 2,8$ года. За это время умерло 686 больных (30,8%) и было отмечено 1005 (47,3%) обострений ХОЗЛ. В группе пациентов, принимавших β -адреноблокаторы, смертность составила 27,2 против 32,3% среди лиц, которым эти препараты назначены не были ($p=0,02$). Частота обострений ХОЗЛ была соответственно 42,7 и 49,3% ($p=0,005$). В группе получавших β -адреноблокаторы ОР общей смертности составил 0,70 (95% ДИ 0,59-0,84), с поправкой на сопутствующие факторы — 0,68 (95% ДИ 0,56-0,83). При этом польза кардиоселективных β -адреноблокаторов была выше, чем неселективных: скорректированный ОР в многофакторной модели Кокса — 0,67 (ДИ 0,55-0,83) против 0,82 (ДИ 0,61-1,10) соответственно. В подгруппе пациентов без явной сердечно-сосудистой патологии ($n=1229$) также отмечена долгосрочная эффективность β -адреноблокаторов: скорректированный ОР 0,67 (ДИ 0,45-0,99). Частота обострений ХОЗЛ оказалась ниже в группе больных, принимавших β -адреноблокаторы, примерно в той же степени, что и снижение смертности (ОР 0,71; 95% ДИ 0,60-0,83). При этом различий между селективными и неселективными β -адреноблокаторами не выявлено. В подгруппе пациентов с ХОЗЛ, не имевших явной сердечно-сосудистой патологии, применение β -адреноблокаторов также сопровождалось снижением риска обострений заболевания (скорректированный ОР 0,66; ДИ 0,52-0,86). При этом в подгруппе больных ХОЗЛ из 44 человек β -адреноблокаторы были единственными применяемыми сердечно-сосудистыми препаратами. Интересно, что среди этих пациентов отмечены наименьшие смертность (6,8%) и частота обострений ХОЗЛ (13,6%). Таким образом, терапия β -адреноблокаторами (особенно кардиоселективными) у больных ХОЗЛ сопровождается снижением риска общей смертности и обострений заболевания, по-видимому, как результат реализации двойного кардиопульмонального защитного эффекта.

Влияние дополнительного назначения β -адреноблокаторов к стандартной терапии ХОЗЛ на смертность, госпитализации, а также обострение заболевания изучено в ретроспективном когортном исследовании [45], включившем 5977 пациентов из базы данных больных ХОЗЛ (TARDIS, Шотландия). Период наблюдения составил в среднем 4,35 года, средний возраст на момент постановки диагноза — 69 лет, у 88% пациентов применялись кардиоселективные β -адреноблокаторы (атенолол и бисопролол). Отмечено снижение смертности от всех причин на фоне терапии с добавлением β -адреноблокаторов на 22%. Более того, положительное влияние β -адреноблокаторов на смерть от всех причин наблюдалось на всех этапах лечения ХОЗЛ. По сравнению с группой контроля (принимавшей β_2 -агонисты короткого действия или антимускариновые препараты) в группе терапии ингаляционными кортикостероидами, β_2 -агонистами и антимускариновыми средствами пролонгированного действия в сочетании с β -блокаторами скорректированный показатель ОР для смертности от всех причин составил 0,28 (95% ДИ 0,21-0,39) против 0,43 (95% ДИ 0,38-0,48) в группе не получавших β -адреноблокаторы. Установлено, что дополнительное назначение кардиоселективных β -блокаторов к стандартной терапии ХОЗЛ позволило сократить применение пероральных кортикостероидов и снизить частоту госпитализаций по

причине респираторного заболевания. При этом не отмечено ухудшения функции легких на всех этапах лечения ХОЗЛ при дополнительном приеме кардиоселективных β -блокаторов. Показано, что одновременный прием β_2 -агонистов длительного действия или антимускариновых препаратов с кардиоселективными β -адреноблокаторами не приводит к ухудшению функции легких на всех этапах лечения. Следовательно, дополнительное назначение β -блокаторов к стандартной терапии ХОЗЛ улучшает показатели выживаемости и течение заболевания независимо от наличия сердечно-сосудистых заболеваний, не ухудшая функцию легких.

Важно отметить, что врачи зачастую избегают назначать β -адреноблокаторы больным ХОЗЛ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, опасаясь усиления бронхоконстрикции или конкуренции с β_2 -агонистами. В исследовании Egred M. и соавт. [46] проведен анализ причин отказа от назначения β -блокаторов у 457 пациентов с острым коронарным синдромом, из которых лишь 246 (54%) β -блокаторы рекомендовались при выписке из стационара. Отмечено, что кардиологи чаще назначают данный класс препаратов, чем врачи общей практики, (70% против 30% соответственно). Среди причин отказа от назначения β -блокаторов были следующие: ХОЗЛ — 33%, сердечная недостаточность — 24%, другие — 16%, причина не указана — 27%. Среди 94 (21%) пациентов с ХОЗЛ только 58 (62%) были осмотрены пульмонологом или в анамнезе указывалось на проведение оценки функции легких. Среди 94 больных с ХОЗЛ только 15 (16%) пациентам были назначены β -блокаторы при поступлении, из них только у двух участников препараты были отменены из-за усиления одышки.

В ретроспективном обсервационном исследовании [47] изучено влияние **терапии кардиоселективными и неселективными β -блокаторами** на частоту госпитализаций и обращений в отделения неотложной помощи у 11 592 пациентов с бронхиальной астмой и/или ХОЗЛ. В основную группу вошли участники, получавшие не менее 30 дней кардиоселективные ($n=3062$) и неселективные β -адреноблокаторы ($n=690$). В группу контроля включено 7840 больных, которым этот класс препаратов назначен не был. В сравнении с контрольной группой у пациентов с бронхиальной астмой с или без сопутствующего ХОЗЛ ОР госпитализаций на фоне приема кардиоселективных и неселективных β -блокаторов составил 0,89 (95% ДИ 0,53-1,50) и 2,47 (95% ДИ 1,37-4,48); ОР обращений в отделения неотложной помощи — 1,40 (95% ДИ 1,20-1,62) и 1,21 (95% ДИ 0,91-1,62) соответственно. У больных только ХОЗЛ лечение кардиоселективными β -блокаторами ассоциировалось с ОР госпитализаций 0,64 (95% ДИ от 0,43 до 0,96) и ОР обращений в отделения неотложной помощи 1,19 (95% ДИ от 1,02 до 1,39); в подгруппе терапии неселективными β -адреноблокаторами — 1,02 (95% ДИ 0,52-2,02) и 0,51 (95% ДИ от 0,33 до 0,80) соответственно. Таким образом, пациентам с бронхиальной астмой β -блокаторы следует назначать в случае, если риск сердечно-сосудистых событий превышает риск легочных осложнений, и при сопутствующем заболевании сердца, для которого этот класс препаратов снижает смертность, например, перенесенный ИМ или наличие хронической сердечной недостаточности. У пациентов с ХОЗЛ кардиоселективные β -блокаторы снижали риск госпитализаций, но незначительно повышали риск обращений в отделения неотложной помощи. Неселективные β -блокаторы при ХОЗЛ снижают частоту посещений отделений неотложной помощи и общее число посещений врача. Эти данные свидетельствуют о большей безопасности

β -блокаторов у больных ХОЗЛ, чем у пациентов с бронхиальной астмой с или без ХОЗЛ. Важно отметить, что в исследовании не проводился анализ дозировок принимаемых β -блокаторов. В то же время с увеличением дозы кардиоселективности β -блокаторов снижается. Это обстоятельство, возможно, внесло свой вклад в полученные результаты об отсутствии преимуществ кардиоселективных β -блокаторов в сравнении с неселективными. В недавнем ретроспективном когортном исследовании Farland M. и соавт. [48] представлена оценка влияния β -блокаторов на частоту обострений у 412 пациентов с ХОЗЛ, из которых 166 получали β -блокаторы; остальным препараты этого класса назначены не были. Установлено, что на фоне лечения β -блокаторами обострение ХОЗЛ было менее вероятным (ОР 0,61; 95% ДИ 0,40-0,93) и более легким (ОР 0,56; 95% ДИ 0,34-0,89).

Влияние приема β -блокаторов на летальность у пациентов, госпитализированных с обострением ХОЗЛ, изучено в исследовании Dransfield [49], включившем 825 больных из базы данных университетской клиники (Алабама, США). Госпитальная летальность составила 5,2%. Отмечено, что лица, получающие β -блокаторы ($n=142$), были старше по возрасту и чаще страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями, чем пациенты, которым этот класс препаратов назначен не был. При многофакторном анализе с поправками, включавшими «шкалу склонности» (propensity score), продемонстрировано, что прием β -блокаторов ассоциировался со снижением смертности (ОР 0,39; 95% ДИ 0,14-0,99). Также установлено, что возраст, продолжительность пребывания в стационаре, количество предыдущих обострений, наличие дыхательной недостаточности, застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания и патология печени ухудшают прогноз пациентов ($p<0,05$). Полученные данные позволили авторам заключить, что использование β -блокаторов у стационарных больных с обострением ХОЗЛ хорошо переносится и ассоциируется со снижением смертности.

Вопросам оптимального использования β -блокаторов при обострениях ХОЗЛ посвящено ретроспективное когортное исследование Stefan M.S. и соавт. [50], в котором изучена взаимосвязь между терапией β -блокаторами и госпитальной летальностью, проведением искусственной вентиляции легких на второй день госпитализации, частотой повторных госпитализаций в течение 30 дней наблюдения и продолжительностью пребывания в стационаре. В исследование вошло 35 082 пациента в возрасте ≥ 40 лет с ИБС, хронической сердечной недостаточностью или АГ, госпитализированных в связи с обострением ХОЗЛ. 29% больных получали β -адреноблокаторы в первые два дня госпитализации, из них 22% β_1 -селективные и 7% — неселективные β -блокаторы. В ходе анализа не отмечено ассоциации между приемом β -блокаторов и внутрибольничной летальностью (ОР 0,88; 95% ДИ 0,71-1,09), 30-дневной повторной госпитализацией (ОР 0,96; 95% ДИ 0,89-1,03) или последующим проведением искусственной вентиляции легких (ОР 0,98; 95% ДИ 0,77-1,24). В то же время лечение неселективными β -блокаторами ассоциировалось с повышенным риском 30-дневной повторной госпитализации (ОР 1,25; 95% ДИ 1,08-1,44) в сравнении с подгруппой, получавшей селективные β -блокаторы. Таким образом, в исследовании продемонстрировано, что β -блокаторы, особенно кардиоселективные, не увеличивают риск внутрибольничной летальности и других неблагоприятных исходов у пациентов с ХОЗЛ в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями,

Продолжение на стр. 34.

А.Н. Беловол, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор, И.И. Князькова, д.м.н., кафедра клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Лечение ишемической болезни сердца, ассоциированной с хроническим обструктивным заболеванием легких: место β-адреноблокаторов

Продолжение. Начало на стр. 32.

госпитализированных в связи с тяжелым обострением ХОЗЛ.

Оценка влияния β-блокаторов на функцию легких у пациентов с ХОЗЛ представлена в метаанализе [51], включившем данные рандомизированных плацебо-контролируемых слепых исследований. Изучено влияние кардиоселективных β-блокаторов на ОФВ₁, клинический статус и необходимость применения ингаляционных β₂-агонистов. Анализу было подвергнуто 19 исследований с однократным приемом β-блокаторов и 10 исследований, в которых указанная группа лекарственных средств применялась длительно. Установлено, что у больных с легкой и средней степенью тяжести обструкции ОФВ₁ существенно не изменялся, как при однократном приеме β-блокаторов (изменение ОФВ₁ составило -5,28%), так и длительном лечении (изменение ОФВ₁ +1,07). Результаты метаанализа позволили заключить, что кардиоселективные β-блокаторы не приводят к заметному ухудшению вентиляционной функции при бронхообструктивном синдроме. В другом метаанализе [52], включившем 11 исследований с однократным приемом β-блокаторов и 8 исследований по длительному применению β-блокаторов в подобных когортах пациентов, на фоне приема кардиоселективных β-блокаторов также не отмечено существенных изменений ОФВ₁ или респираторных симптомов по сравнению с плацебо. Существенных изменений указанных показателей не наблюдалось и в подгруппах пациентов как с тяжелой ХОЗЛ, так и обратимой обструкцией дыхательных путей. β-Адреноблокаторы за счет своего основного действия могут снижать повышенную адренергическую активность, отмечающуюся при ХОЗЛ [53]. Таким образом, β-адреноблокаторы — класс лекарственных средств, применение которых патогенетически оправдано у больных ХОЗЛ с сердечно-сосудистой патологией.

По мнению Gottlieb S., одно лишь подозрение на наличие гиперчувствительности к β-адреноблокаторам и отсутствие однозначных признаков (клинических или инструментальных) бронхиальной астмы или бронхоспазма делает возможной хотя бы попытку применения препарата у таких пациентов [54]. Безусловно, у части из них может наблюдаться ухудшение бронхиальной проходимости и эту терапию придется отменить, однако реальный шанс продлить жизнь больного оправдывает этот риск [55]. Следует отметить, что кардиоселективные β-адреноблокаторы редко вызывают бронхообструктивные реакции. К тому же при ХОЗЛ бронхоспастический компонент обычно не играет существенной роли и пациентам могут быть назначены β-адреноблокаторы (АСС/АНА, 2004). Продemonстрировано, что прием β-адреноблокаторов даже снижает риск обострения ХОЗЛ независимо от селективности препаратов [48].

В рекомендациях Глобальной инициативы по хроническому обструктивному заболеванию легких (GOLD) пересмотра 2011 г. обозначены следующие позиции [11].

• Лечение ИБС у пациентов с ХОЗЛ должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями, поскольку нет данных о том, что ИБС следует лечить иначе при наличии ХОЗЛ. Большинству больных ИБС показаны β-адреноблокаторы, как для лечения стабильной

стенокардии, так и после ИМ. Терапия селективными β₁-адреноблокаторами считается безопасной, однако эти сведения основаны на данных относительно небольшого числа краткосрочных исследований. Польза от назначения селективных β₁-адреноблокаторов при ИБС значительно больше, чем связанный с лечением потенциальный риск, даже у пациентов с тяжелой ХОЗЛ.

• Лечение ХОЗЛ у больных ИБС должно проводиться как обычно, поскольку нет данных о том, что ХОЗЛ следует лечить иначе при наличии ИБС. Это утверждение основано на результатах крупных долгосрочных исследований, посвященных только ХОЗЛ. Однако крупные долгосрочные испытания, которые включали бы пациентов с сочетанием ХОЗЛ и ИБС, не проводились. Несмотря на отсутствие исследований применения препаратов для лечения ХОЗЛ у больных нестабильной стенокардией, по-видимому, целесообразно не использовать особенно высокие дозы β₂-агонистов.

Важно подчеркнуть, что при применении кардиоселективных β-адреноблокаторов у пациентов с ХОЗЛ необходимо контролировать функцию внешнего дыхания. При появлении клинических симптомов ухудшения бронхиальной проходимости и неблагоприятном влиянии на показатели функции внешнего дыхания дозировку β-адреноблокаторов следует уменьшить, а при сохранении снижения показателей функции внешнего дыхания их необходимо отменить. У больных ИБС при терапии ХОЗЛ применение β₂-агонистов по возможности нужно ограничить вследствие их негативного влияния на состояние сердечно-сосудистой системы — предпочтительнее использование антихолинергических препаратов [56].

Заключение. ХОЗЛ и ИБС являются ведущими причинами заболеваемости и смертности в мире и обладают высокой коморбидностью. Частое сочетание ИБС и ХОЗЛ может быть связано с тесной патогенетической общностью этих двух заболеваний. Присутствующее как при ИБС, так и при ХОЗЛ неспецифическое персистирующее воспаление низкой градации, окислительный стресс, и, как следствие, развивающаяся эндотелиальная дисфункция могут не только способствовать взаимоотягощению этих патологий, но и являться пусковыми факторами на пути формирования каждого заболевания. Особое место занимает проблема терапии пациентов с ХОЗЛ в сочетании с ИБС, особенно с учетом частых сердечно-сосудистых событий в обеих группах. Ведение больных с сочетанной патологией требует от врача глубоких знаний основ патологии, клинической фармакологии, тщательного анализа клинической ситуации, способности четко определять цели терапии и предвидеть ближайшие результаты.

ХОЗЛ считается относительным противопоказанием к назначению β-адреноблокаторов из-за опасений, что их прием приведет к нарастанию бронхиальной обструкции и клинических проявлений заболевания. К сожалению, практикующие врачи часто не учитывают благоприятное влияние β-адреноблокаторов на прогноз у таких пациентов. Имеются доказательства того, что применение кардиоселективных β-адреноблокаторов у больных ИБС в сочетании с ХОЗЛ является безопасным и польза от приема препаратов этой группы превышает возможные риски обострения ХОЗЛ.

Литература

- Коваленко В.М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. — К.: Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска», 2011. — 165 с.
- Амосова К.М. Практикум з внутрішньої медицини. — К.: Український медичний вісник, 2010. — 416 с.
- Murray C.J., Lopez A.D. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study // Lancet. — 1997. — Vol. 349. — P. 1269-1276.
- Державна служба статистики, 2012 // По материалам сайта <http://www.ukrstat.gov.ua/>
- Чазова Л.В. и соавт. Прогностическая значимость основных факторов риска ишемической болезни сердца и ее изменения при проведении профилактических мероприятий // Тер. архив. — 1989. — № 8. — С. 87-92.
- Pena V.S., Miravittles M., Gabriel R. et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study // Chest. — 2000. — Vol. 118. — P. 981-989.
- Talamo C., de Oca M.M., Halbert R. et al. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities // Chest. — 2007. — Vol. 131 (1). — P. 60-67.
- Краснова Ю.Н., Гримайлова Е.В., Дзизинский А.А., Черняк Б.А. Распространенность хронической обструктивной болезни легких в Иркутской области // Пульмонология. — 2006. — № 16. — С. 98-102.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2010. <http://www.goldcopd.org>
- Jemal A., Ward E., Hao Y., Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002 // JAMA. — 2005. — Vol. 294. — P. 1255-1259.
- Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2011 г. // По материалам сайта www.goldcopd.org/
- Sin D.D., Wu L., Man S.F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature // Chest. — 2005. — Vol. 127. — P. 1952-1959.
- Schunemann H.J., Dorn J., Grant B.J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study // Chest. — 2000. — Vol. 118. — P. 656-664.
- Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease // N Engl J Med. — 2007. — Vol. 356. — P. 775-789.
- Абдрахманова Г.М. Особенности клинико-функционального состояния и фармакотерапии у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца // Авторефер... канд. мед. н. — Уфа, 2010.
- Павленко В.И. Хроническая обструктивная болезнь легких сочетанная с ишемической болезнью сердца: клинико-функциональные особенности течения, механизмы взаимоотношения, диагностика, прогнозирование и лечение // Авторефер... канд. мед. н. — Благовещенск. — 2012. — 23 с.
- Desalu O.O. Increased risk of respiratory symptoms and chronic bronchitis in women using biomass fuels in Nigeria / O.O. Desalu, A.O. Adekoya, B.A. Ampitan // J. Bras. Pneumol. — 2010. — Vol. 36 (4). — P. 441-446.
- Rabinovich R.A., MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities // British journal of hospital medicine. — 2011. — Vol. 72. — P. 137-145.
- Buch P., Friberg J., Scharling H., Lange P., Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study // Eur Resp J. — 2003. — Vol. 21 (6). — P. 1012-1016.
- Warnier M.J., Blom M.T., Bardai A. et al. Increased risk of sudden cardiac arrest in obstructive pulmonary disease: a case-control study // PLoS One. — 2013. — Vol. 8 (6). — P. e65638.
- Hogg J.C., Chu F., Utocaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease // N Engl J Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 2645-2653.
- Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis // Thorax. — 2004. — Vol. 59. — P. 574-580.
- Sin D.D., Man S.F. Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 2007. — Vol. 85. — P. 141-7.
- Wouters E.F.M. The systemic face of airway diseases: the role of C-reactive protein // Eur Respir J. — 2006. — Vol. 27. — P. 877-879.
- Sin D.D., Leung R., Gan W.Q. et al. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study // BMC Pulm. Med. — 2007. — Vol. 7. — P. 13.
- Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD // Chest. — 2010. — Vol. 137. — P. 1091-1097.
- Nussbaumer-Ochsner Y., Rabe K.F. Systemic Manifestations of COPD // Chest. — 2011. — Vol. 139 (1). — P. 165-173.
- Barnes P.J. New concepts in COPD // Ann Rev Med. — 2003. — Vol. 54. — P. 113-129.
- Cella G., Sbarai A., Mazzaro G. et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease // Clin Appl Thromb Hemost. — 2001. — Vol. 7 (3). — P. 205-208.
- Ли В.В., Задонченко В.С., Адашева Т.В. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия — метафизика и диалектика // CardioComatika. — 2013. — № 1.
- Topsakal R., Kalay N., Ozdogru I. et al. Effects of chronic obstructive pulmonary disease on coronary atherosclerosis // Heart Vessels. — 2009. — Vol. 24. — P. 164-168.
- Enriquez J.R., Parikh S.V., Selzer F. et al. Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry // Chest. — 2011. — Vol. 1403. — P. 604-610.
- Vanfleteren L.E., Kocks J.W., Stone I.S. et al. Moving from the Oslerian paradigm to the post-genomic era: are asthma and COPD outdated terms? // Thorax. — 2013 Jun 22.
- Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка. — К., 2011.
- Комаров Ф.И., Клейстер Е.Б., Шойхет Я.Н. Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца // Клиническая медицина. — 2009. — Т. 87, № 3. — С. 76.
- Salpeter S.R., Buckley N.S., Salpeter E.E. Meta-analysis: Anticholinergics, but not β-agonists, Reduce Severe Exacerbations and Respiratory Mortality in COPD // J Gen Intern Med. — 2006. — Vol. 21 (10). — P. 1011-1019.
- Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. 2007. — № 2. — С. 104-116.
- Задонченко В.С., Нестеренко О.И., Погонченко И.В., Щикота А.М. и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Сердечная недостаточность. — 2006. — № 1 (35): 8-13.
- Matera M.G., Calzetta L., Cazzola M. TNF-alpha inhibitors in asthma and COPD: we must not throw the baby out with the bath water // Pulm Pharmacol Ther. — 2010. — Vol. 23 (2). — P. 121-8.
- Cruickshank J.M. Правильно ли мы оцениваем роль β-адреноблокаторов? // Therapie. Укр. Медич. Вісник. — 2008. — № 7-8. — С. 46-61.
- Руководство по кардиологии: учебное пособие в 3 т. / Под ред. Г.И. Стожарова, А.А. Горбаченкова. — 2009. — Т. 3. — 512 с.: ил.
- Chen J., Radford M.J., Wang Y. et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma // J Am Coll Cardiol. — 2001. — Vol. 37 (7). — P. 1950-6.
- Dransfeld M.T., Rowe S.M., Johnson J.E., Bailey W.C., Gerald L.B. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD // Thorax. — 2008. — Vol. 63. — P. 301-305.
- Rutten F.H., Zuithoff N.P., Hak E. et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Arch Intern Med. — 2010. — Vol. 170 (10). — P. 880-887.
- Short P.M., Lipworth S.I., Elder D.H. et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study // BMJ. — 2011. — Vol. 342. — P. d2549.
- Egred M., Shaw S., Mohammad B. et al. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease // QJM. — 2005. — Vol. 98 (7). — P. 493-497.
- Brooks T.W., Creekmore F.M., Young D.C. et al. Rates of hospitalizations and emergency department visits in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease taking beta-blockers // Pharmacotherapy. — 2007. — Vol. 27 (5). — P. 684-690.
- Farland M.Z., Peters C.J., Williams J.D. et al. β-Blocker use and incidence of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations // Ann Pharmacother. — 2013. — Vol. 47 (5). — P. 651-656.
- Dransfield M.T., Rowe S.M., Johnson J.E. et al. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD // Thorax. — 2008. — Vol. 63 (4). — P. 301-305.
- Stefan M.S., Rothberg M.B., Priva A. et al. Association between β-blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension // Thorax. — 2012. — Vol. 67 (11). — P. 977-984.
- Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis // Ann Intern Med. — 2002. — Vol. 137 (9). — P. 715-25.
- Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis // Respir Med. — 2003. — Vol. 97 (10). — P. 1094-101.
- Sakamaki F., Oya H., Nagaya N. et al. Higher prevalence of obstructive airway disease in patients with thoracic or abdominal aortic aneurysm // J Vasc Surg. — 2002. — Vol. 36. — P. 35-40.
- Gottlieb S., McCarter R., Vogen R. Effects of beta-blockade on mortality among high risk patients after myocardial infarction // N Engl Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 489-497.
- Агеев Ф.Т. Применение бета-блокаторов после инфаркта миокарда // PMJ. — 1999. — № 5. — С. 733-6.
- Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Место β-адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких // Кардиология. — 2012. — № 12.

Молсидомин в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Сложный патогенез хронической сердечной недостаточности (ХСН) обуславливает необходимость использования в схеме терапии этого синдрома нескольких групп препаратов с разным механизмом действия. Современным стандартом лечения ХСН является применение ингибиторов АПФ/сартанов, β -адреноблокаторов, антагонистов альдостерона. Наличие у пациентов с ХСН ишемической болезни сердца (ИБС) и стенокардии, контролируемой периферическими вазодилататорами (нитратами и производными сиднонимина), является показанием для включения этих препаратов в схему терапии. Кроме того, препараты данной группы могут использоваться как симптоматические средства при ХСН III-IV функционального класса (ФК) по NYHA.

Значение периферических вазодилататоров в лечении ХСН обусловлено их благоприятными гемодинамическими эффектами, такими как уменьшение преднагрузки на сердце, увеличение ударного объема, которые, в свою очередь, способствуют улучшению систолической функции. Кроме того, нельзя не принимать во внимание данные экспериментальных исследований последних лет, свидетельствующие о роли снижения активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и нарушения образования эндотелийзависимого релаксирующего фактора – оксида азота (NO) в развитии эндотелиальной дисфункции коронарных артерий. Эндотелиальная дисфункция сосудов вызывает повышение периферического сосудистого сопротивления, снижение перфузии миокарда и вносит значимый вклад в прогрессирование ХСН. Эти данные стали основанием для предположения о том, что применение вазодилататоров, в частности нитратов, основным эффекторным субстратом которых является NO, может приводить к благоприятным гемодинамическим эффектам при тяжелой ХСН.

Сегодня периферические вазодилататоры в лечении пациентов с ХСН применяются почти так же часто, как и β -адреноблокаторы или сердечные гликозиды — более чем в 30% случаев (регистр EuroHeart Failure Survey, Komajda M. et al., 2003), и необходимость в их использовании возрастает пропорционально ФК сердечной недостаточности. Однако, несмотря на то что нитраты являются одними из наиболее эффективных антиангинальных препаратов, проблема плохой переносимости и развития толерантности приводит к тому, что они назначаются не во всех случаях при наличии показаний или же назначаются в неадекватных дозах. Актуальность этой проблемы особенно высока при лечении пожилых пациентов, у которых толерантность к нитратам возникает в достаточно короткие сроки, а такие побочные явления, как выраженная гипотензия и рефлекторная тахикардия, затрудняют применение адекватных доз жизненноспасающих препаратов — ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов. Кроме того, головная боль и тошнота, которые часто испытывают больные при приеме нитратов, резко снижают приверженность к терапии и диктуют необходимость назначения альтернативных средств. Таким средством, в частности, является производное сиднонимина молсидомин (Сиднофарм®) — препарат, который хорошо изучен в клинических исследованиях и широко используется в современной клинической практике.

Антиангинальное действие молсидомина (Сиднофарма) реализуется посредством снижения преднагрузки на сердце, благоприятного влияния на метаболизм миокарда, снижения потребности миокарда в кислороде. Молсидомин (Сиднофарм®) способствует снижению

венозного давления, конечного диастолического давления в желудочках сердца, давления в легочной артерии и улучшает коллатеральное кровообращение при атеросклерозе коронарных сосудов. Вазодилатирующий эффект молсидомина достигается в том числе за счет улучшения функции эндотелия сосудов независимо от исходного уровня NO, а также на фоне высокой активности ингибиторов его синтеза. Процесс метаболизма молсидомина в печени с превращением в активное производное SIN1 сопровождается образованием активной группы NO, что и вызывает выраженную вазодилатацию (Kmill M., Ochmanski W., 1998).

Низкая вероятность развития клинически значимой толерантности к молсидомину объясняется отличием механизма вазодилатирующего действия от такового у нитратов, которые обуславливают высвобождение NO путем взаимодействия с сульфгидрильными группами эндогенных нитратных рецепторов гладкомышечных клеток сосудов. Постоянный прием нитратов приводит к насыщению нитратных рецепторов, снижению количества доступных сульфгидрильных групп, уменьшению образования NO и снижению вазодилатирующего эффекта (Окорочков А.Н., 2002). Поскольку механизм действия молсидомина не связан с предварительным взаимодействием с сульфгидрильными группами, клинически значимая толерантность к этому препарату не развивается. Это было показано, в частности, в исследовании, проведенном W. Jansen et al. (1987) с участием пациентов с подтвержденными ИБС и ХСН. В этом исследовании длительная (в течение 4 недель) терапия молсидомином (Сиднофарм®) в дозе 4 мг 3 раза в сутки не сопровождалась развитием толерантности, при этом отмечена хорошая переносимость препарата.

Благоприятные клинические и гемодинамические эффекты молсидомина продемонстрированы в ряде рандомизированных контролируемых исследований у больных с сердечной недостаточностью, развившейся вследствие ИБС, артериальной гипертензии, кардиомиопатии и хронического обструктивного заболевания легких (Kmiec M., Ochmanski W., 1998).

В работе А. Spring и соавт. (1998) показано, что назначение молсидомина в дозе 2 г 3 раза в сутки пациентам со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) в дополнение к базисной терапии на протяжении 3 мес способствует значительному увеличению ФВ ЛЖ. В исследовании В.Ю. Мареева и соавт. (1985) применение препарата у больных с ХСН IА и IБ стадии позволило улучшить клиническое состояние у 76% пациентов.

Использование комбинации ингибитора АПФ и молсидомина в лечении больных с ХСН II и III ФК по NYHA и с признаками коронарной недостаточности

обеспечило выраженное уменьшение частоты выявления стенокардии, степени депрессии сегмента ST при велоэргометрии, а также частоты выявления депрессии ST при холтеровском мониторингировании без увеличения количества побочных эффектов (Синицына И.И. и соавт., 2004).

В исследовании Н.М. Мухарлямова и В.Ю. Мареева (1985) отмечено выраженное клиническое и гемодинамическое (подтвержденное инструментальными и инвазивными методами обследования) улучшение у пациентов с тяжелой декомпенсированной ХСН на фоне лечения молсидомином (Сиднофарм®) в разовых дозах 6-8 мг.

К. Kothe и соавт. (1994) при изучении эффектов молсидомина, используемого в дополнение к стандартной терапии больных с ХСН (III-IV ФК по NYHA) в дозе 16-24 мг/сут на протяжении 6 мес, констатировали достоверное увеличение ФВ ЛЖ на фоне нагрузочной пробы и сделали вывод о позитивном влиянии этого препарата на насосную функцию сердца.

Преимущественное влияние молсидомина, принимаемого в дозе 4 мг, на преднагрузку у пациентов с рефрактерной ХСН подтверждено в исследовании G. Berkenboom и соавт., в котором установлено существенное уменьшение конечно-диастолического и конечно-систолического размера ЛЖ на фоне лечения при отсутствии значимых изменений среднего артериального давления.

В исследовании с участием больных с сердечной недостаточностью, развившейся вследствие легочной артериальной гипертензии, 24-часовая внутривенная инфузия молсидомина (Сиднофарм®) обеспечивала более выраженное уменьшение выраженности признаков сердечной недостаточности и уровня систолического давления в легочной артерии по сравнению с изосорбидом-5-мононитратом (Lehmann G. et al., 1998). Таким образом, вазодилирующий эффект молсидомина превышает таковой органических нитратов.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что добавление молсидомина (Сиднофарм®), как и других донаторов NO, к стандартной терапии сердечной недостаточности сохраняет свою актуальность как метод, позволяющий эффективно контролировать симптомы стенокардии напряжения и ХСН.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



СИДНОФАРМ®

Molsidomine

табл. 2 мг

**Ефективне лікування
СТЕНОКАРДІЇ
без розвитку толерантності**

- ♥ **Зменшує частоту
нападів стенокардії¹**
- ♥ **Підвищує толерантність
до фізичного навантаження¹**
- ♥ **Не викликає звикання
при тривалому застосуванні²**

1. Ж. Савенко і спів. «Нові препарати мольсидому у больных стабільної стенокардії» — «Інформаційне фармакологічне в журналі» 2007, №2
2. В. Прудков і спів. «Мольсидомин в лечении больных со стабильной стенокардией: применение при переносимости длительно действующих нитратов» — «Доклады Кардиолог», темат. номер «Кардиология» №5, 2008

Регулятор № 042005/01/01 від 22.10.2009
Продукція належить АО «Сиднофарм» з/посеред.
пр. Московський, 6/9, 4-й поверх, офіс 4-203, Київ, 04073
тел.: (044) 261-1386, e-mail: info@sopharma.net.ua

СКЛАД: 1 таблетка містить мольсидому 2 мг.
ПОКАЗАННЯ: захворювання серця: профілактика нападів стабільної і нестабільної стенокардії (особливо у пацієнтів вітального віку) при ідиопатичній переносимості нитратів. У складі комплексного лікування хронічної серцевої недостатності.
ПОБІЧНІ ДІЯКИ: головний біль, запаморочення, нудота, діарея, набуття ваги, запаморочення, відсуття повноти, диспексія, нудота, блювання, почервоніння обличчя, швидка втомибельність, загальна слабкість, алергічні реакції (звуження шкіри, бронхоспазм).
Інформація для лікарів: засіб.
Інформація для використання у професійній діяльності медичників і фармацевтичних працівників

Лікування АГ у різних категорій пацієнтів: сучасні стандарти та реальна клінічна практика

У 2013 році з'явилися нові рекомендації Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (European Society of Hypertension, ESH) та Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ). Про деякі аспекти діагностики і лікування цього захворювання у світі нових рекомендацій та головні проблеми, що виникають в реальній клінічній практиці наш кореспондент говорив з головним позаштатним фахівцем МОЗ України зі спеціальності «Функціональна діагностика», доктором медичних наук, професором кафедри кардіології і функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика Олегом Йосиповичем Жаріновим.



О.Й. Жарінов

— Перше питання, яке необхідно обговорити, — чи з'явилися у нових європейських рекомендаціях зміни або доповнення до критеріїв діагностики АГ?

— В останніх рекомендаціях ESH/ESC уперше чітко зазначено, що діагностика АГ може базуватися на результатах трьох методів вимірювання АТ — офісного, домашнього і добового моніторування. Для кожного з цих методів існують порогові показники, але якщо до 2013 року визнавалося, що ці методи можуть використовуватися для оцінки результатів антигіпертензивної терапії, то сьогодні є чітка вказівка на те, що вони мають значення власне для встановлення діагнозу АГ. Практично у будь-якого пацієнта з підвищеним АТ є сенс використати принаймні два з вище перелічених методів дослідження — офісне і домашнє вимірювання АТ. Якщо результати цих двох методів збігаються, ми можемо констатувати або наявність істинної АГ, або наявність істинної нормотензії. Підвищений рівень офісного АТ і нормальний при домашньому моніторуванні може свідчити про гіпертензію «білого халата», і навпаки — нормальні значення АТ при офісному вимірюванні й підвищені за результатами самостійного контролю вказують на наявність маскової АГ. До речі, маскована АГ зустрічається достатньо часто і вона за ступенем впливу на серцево-судинний (СС) ризик не дуже поступається істинній АГ. Це пов'язано з тим, що рівень СС ризику значною мірою залежить від рівня АТ в позаробочий час, особливо — в нічні і ранкові години. Домінуючі показники АТ протягом доби, які можна досліджувати в амбулаторних умовах, допомагають точніше оцінити вплив АТ як фактора СС ризику.

— Які показання існують для використання методу добового моніторування АТ?

— Показання для проведення добового моніторування АТ визначені також у вітчизняних рекомендаціях. Серед цих показань основними є два. Перше — АГ «білого халата», коли підвищений рівень АТ реєструється виключно в кабінеті лікаря і у пацієнта не виявлено значущих уражень органів-мішеней: гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), ангіопатії очного дна, виражених змін функції нирок тощо. У цій ситуації цілком виправдано може виникнути сумнів щодо наявності у пацієнта істинної стійкої АГ. Друге показання — ознаки рефрактерності до лікування у пацієнтів, які не досягають цільових рівнів АТ на фоні прийому препаратів. У таких пацієнтів у будь-якому випадку варто використати добове моніторування АТ як уточнюючий метод, який дозволяє отримати важливу додаткову клінічну інформацію; оцінити, наскільки часто рівні АТ перевищують порогові показники, і оптимізувати режим прийому антигіпертензивних засобів. Наприклад, у клінічній практиці зустрічаються пацієнти, у яких рівні АТ підвищуються лише в нічні або денні часи, і ці факти дуже важливо встановити, оскільки вони впливають на рекомендації щодо режиму прийому та

дозування антигіпертензивних препаратів.

— Чи з'явилася в останніх європейських рекомендаціях нова інформація про маркери ураження органів-мішеней?

— У новому керівництві ESH/ESC значно розширилася інформація про різні маркери ураження органів-мішеней, а саме наведені дані про їх прогностичну цінність, доступність, відтворюваність і співвідношення вартості і діагностичного значення. Частина параметрів на цей час мало підходить для використання в рутинній практиці (рівень коронарного кальцію, характеристики ендотеліальної функції тощо) і може бути використана тільки в наукових дослідженнях, але є показники, які характеризуються найбільшою інформативністю щодо оцінки ураження органів-мішеней. Серед них слід звернути особливу увагу на ті, що недостатньо використовуються в клінічній практиці. Насамперед, це швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), яка, з одного боку, є показником функції нирок, з іншого — чутливим маркером ураження судинного русла і СС ризику. Те ж саме можна сказати про мікроальбумінурію. Недостатньо використовується практичними лікарями і досить доступний інструментальний показник — товщина комплексу інтима-медіа (КІМ) судин. Між тим від даних про мікроальбумінурію, ШКФ, товщину КІМ залежить не лише певною мірою віртуальне поняття СС ризику, а й відповідь на конкретне клінічне питання — чи доцільно призначати пацієнту препарати з групи статинів як засоби, що здатні гальмувати прогресування СС континууму і запобігати СС подіям, пов'язаним з атеросклерозом. Крім того, наявність мікроальбумінурії або зниженої ШКФ впливає на вибір антигіпертензивних засобів, і в цих випадках, очевидно, переваги мають блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС).

У клінічній практиці має значення не тільки виявлення, а й оцінка уражень органів-мішеней у динаміці як маркерів прогресування АГ і критеріїв ефективності її лікування. Проте швидкість зміни цих маркерів може бути різною, і якщо такі параметри, як протеїнурія чи швидкість пульсової хвилі, дуже швидко реагують на зниження АТ, то ГЛШ, яка оцінюється за допомогою ЕхоКГ-дослідження, навпаки, реагує дуже повільно — потрібно не менш 6 міс, щоб можна було робити висновок про динаміку ГЛШ на фоні лікування АГ.

— Чи зазнали змін критерії вибору антигіпертензивних препаратів для лікування пацієнтів з АГ за останні роки, і як це відображено в сучасних європейських рекомендаціях?

— За останні роки серйозних змін критеріїв вибору антигіпертензивних засобів не відбулося. На початкових етапах проведення антигіпертензивної терапії використовуються препарати 5-6 фармакологічних груп: діуретики, бета-блокатори (ББ), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), антагоністи кальцію (АК) і антагоністи

альдостерону (мінералокортикоїдних рецепторів), які сьогодні розглядаються переважно як препарати із самостійною нейрогуморальною дією. Проте в останніх європейських рекомендаціях надається удосконалений алгоритм вибору комбінацій препаратів для лікування АГ, серед яких зазначені найбільш поширені комбінації з чотирьох груп — діуретиків, БРА, ІАПФ, АК; комбінації, які мають достатню доказову базу і рекомендовані для клінічного застосування — ББ з тiazидовими діуретиками. Крім того, вказані комбінації можливі, які включають інші варіанти поєднання двох препаратів і нарешті — комбінація, яка не рекомендована, — ІАПФ + БРА.

Слід зазначити, що в сучасній гіпертензіології питання про вибір конкретного антигіпертензивного препарату тієї чи іншої групи відіграє менше значення, ніж у попереднє десятиліття. Напевно, це зумовлено тим, що в реальній практиці суттєво збільшилося значення комбінованої антигіпертензивної терапії, і в більшості випадків цільові рівні АТ досягаються шляхом застосування не одного, а двох або навіть трьох препаратів. Тому обговорення питання вибору лікування АГ у конкретного пацієнта — це найчастіше обговорення вибору тієї чи іншої комбінації антигіпертензивних препаратів.

— Які критерії слід використовувати практичному лікарю, щоб з першого етапу спостереження пацієнта з АГ прийняти вірне рішення щодо призначення моно- або комбінованої терапії?

— Вже на початку лікування будь-якого хворого на АГ лікар приблизно може передбачити, яка кількість антигіпертензивних засобів буде йому призначена. Переважна кількість пацієнтів з АГ I ступеня отримують один препарат чи комбінацію (фіксовану чи нефіксовану) двох препаратів у невеликих дозах. За наявності у таких пацієнтів показань для застосування ІАПФ чи сартанів (з огляду на фонову хворобу чи ураження органів-мішеней) є сенс одразу призначити комбінацію ІАПФ з невеликою дозою діуретика або АК залежно від клінічних особливостей, рівня частоти серцевих скорочень (ЧСС), стану гемодинаміки, супутніх хвороб тощо.

Пацієнтам з АГ 2 ступеня доцільно від початку лікування призначити фіксовану комбінацію двох препаратів — такий підхід суттєво підвищує шанси на досягнення цільових рівнів АТ порівняно з монотерапією.

Якщо мова йде про підвищення АТ 3 ступеня, то слід розуміти, що в цьому випадку доведеться застосовувати як мінімум три антигіпертензивних засоби. Це може бути поєднання фіксованої комбінації з одним із монопрепаратів або дві різні фіксовані комбінації з одним спільним компонентом, які приймають по черзі: одну зранку, другу — увечері. Отже, варіанти можуть бути різними, але не випадково йдеться саме про фіксовані комбінації, оскільки чим меншу кількість таблеток пацієнт буде приймати, тим вище шанси на збереження у нього достатньої прихильності тривалий час після призначення терапії.

Врешті-решт, питання першого вибору препарату і те, яким конкретно засобом нам вдалося знизити АТ, є менш важливими, ніж формування та збереження високої прихильності пацієнта до антигіпертензивної терапії протягом тривалого часу.

— Наявність супутніх захворювань у пацієнтів з АГ завжди зумовлює більш ретельний вибір антигіпертензивного засобу. На які категорії хворих і особливості призначення їм антигіпертензивної терапії ви хотіли б звернути увагу практичних лікарів?

— Як не дивно, в останніх європейських рекомендаціях серед достатньо обширного переліку чинників СС ризику у пацієнтів з АГ дуже мало уваги приділяється порушенням серцевого ритму, які можуть впливати не тільки на СС ризик, а й на вибір лікування у пацієнтів з АГ. Наприклад, при лікуванні хворих на АГ з постійною формою фібриляції передсердь (ФП) у більшості випадків доцільно використовувати засоби, які зменшують ЧСС через блокаду АВ провідності, — ББ або АК, такі як верапаміл. Навпаки, за наявності пароксизмальної форми ФП на фоні АГ, вибір антигіпертензивного препарату здійснюється з огляду на дані цілого ряду досліджень, які були проведені переважно у пацієнтів із серцевою недостатністю чи вираженою ГЛШ. Оптимальною тактикою у таких хворих є призначення одного з блокаторів РАС — ІАПФ чи сартану, проте за необхідності можуть бути використані ББ або антагоністи альдостерону, для яких також є достатня доказова база.

У деяких ситуаціях слід зважати не тільки на наявність аритмій, а й на рівень ЧСС: у разі поєднання АГ з будь-якою тахіаритмією є доцільним використання в якості антигіпертензивних препаратів ББ, тоді як при фоновій брадикардії слід призначати засоби, які мають здатність дещо збільшувати ЧСС, а саме дигідропіридині АК, або не впливають на неї — це ІАПФ чи сартани.

— Як впливає на вибір антигіпертензивної терапії наявність у пацієнта клінічних проявів атеросклерозу, судинних подій в анамнезі, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу периферичних артерій?

— У цих хворих, які відносяться до групи високого ризику, при призначенні антигіпертензивної терапії слід враховувати вазопротекторні й антиішемічні властивості препаратів. Як правило, у таких пацієнтів насамперед використовують ІАПФ, зокрема раміприл, який має потужну доказову базу щодо ефективності в профілактиці СС подій у хворих на АГ. Варто лише згадати дослідження NOPE, у якому раміприл виявився ефективним у первинній профілактиці інфарктів і інсультів.

У пацієнтів з помірною або тяжкою АГ, відсутністю в анамнезі СС ускладнень і наявними проявами стабільної стенокардії I-II функціонального класу при виборі антигіпертензивних засобів необхідно враховувати їх здатність одночасно запобігати виникненню ішемії і стенокардії. Дуже успішним у цьому плані є досвід застосування відносно нової для нас фіксованої

комбінації дигідропіридинового АК амлодипіну і ББ бісопрололу, зареєстрованої в Україні під торговою назвою Алотендин. Універсальний антигіпертензивний засіб для лікування різних категорій хворих амлодипін і високоселективний ББ бісопролол використовуються як антиішемічні засоби і можуть застосовуватися в різних співвідношеннях доз у пацієнтів з АГ (бісопролол і амлодипін у фіксованій комбінації представлені в дозуваннях 5/5 мг, 5/10 мг і 10/5 мг). Критерієм вибору цих співвідношень доз є відповідь на лікування. Очевидно, у більшості хворих є сенс починати лікування з комбінації, що містить малі дози амлодипіну і бісопрололу; надалі слід орієнтуватися на зміни рівнів АТ і ЧСС. Нагадаю, що у пацієнтів зі стенокардією ми намагаємося досягти рівня ЧСС 55–60 уд/хв — саме цей діапазон є оптимальним для даної категорії хворих у плані змін гемодинаміки і запобігання ангінозним нападам.

— Наприкінці 2013 року з'явилися довгоочікувані восьмі рекомендації Об'єднаного національного комітету США з попередження, оцінки й лікування АГ (Joint National Commission on Prevention, Evaluation, and Treatment of Hypertension, JNC 8). У чому особливості цього документу, чому так довго не оприлюднювались нові рекомендації?

— Нові рекомендації з лікування АГ — важливий етап розвитку як наукової, так і практичної кардіології. Цей етап підбиває підсумки певного періоду, впродовж якого проводилися клінічні дослідження та накопичувався певний обсяг наукової інформації. Дійсно, європейські експерти на відміну від американських були більш мобільними протягом останнього десятиріччя відносно реагування на появу нових доказових даних у галузі АГ: у Європі за цей період тричі поновилися рекомендації з лікування АГ, тоді як у США попереднє керівництво з'явилося 2003 року, а нові рекомендації кілька років чекали на оприлюднення. Вже сам цей факт заслуговує на увагу і потребує пояснень. Очевидно, деякі гострі питання тривало залишалися предметом дискусій. Насамперед вони стосувалися цільових рівнів артеріального тиску (АТ) у хворих похилого віку, пацієнтів з цукровим діабетом, супутньою хворобою нирок. Але, напевно, найгострішим питанням, яке зумовило тривалі коливання американських експертів, стало місце діуретиків у лікуванні АГ на сучасному етапі. Слід зазначити, що в США з часу появи перших рекомендацій JNC (1977 рік) діуретики завжди посідали перше місце серед засобів лікування АГ. Після отримання результатів дослідження ACCOMPLISH та деяких інших досліджень ця точка зору була поставлена під певний сумнів, тому що далеко не в усіх ситуаціях є підстави однозначно розглядати діуретики як засоби першого вибору. У підсумку американські експерти вперше в історії створення подібних документів дещо послабили вимоги щодо цільових рівнів артеріального тиску, посилаючись на реальну доказову базу. Зокрема, у пацієнтів похилого віку в якості критеріїв для початку антигіпертензивної терапії визначили рівні АТ понад 150/90 мм рт. ст. (а не 140/90, як раніше), а в більш молодих пацієнтів, за наявності супутньої хвороби нирок і/або цукрового діабету — єдиний рівень 140/90 мм рт. ст. Крім того, вперше в американських рекомендаціях було визнано, що в якості засобів початку лікування АГ можуть бути однаковою мірою використані препарати чотирьох груп: тіазидові діуретики, антагоністи кальцію, ІАПФ або сартани. І лише в пацієнтів негроїдної раси, на думку американських експертів, діуретики і антагоністи кальцію мають переваги порівняно з іншими антигіпертензивними засобами.

— Сьогодні все частіше у практичних лікарів виникають питання щодо лікування

резистентної АГ. Які рекомендації можна дати в цих випадках?

— Клінічний досвід свідчить про те, що більшість випадків так званої резистентності АГ (близько 75%) зумовлена неадекватністю попередніх призначень, а саме недостатніми дозами і кількістю препаратів. Другою частою причиною недосягнення бажаного зниження АТ є низька прихильність пацієнтів до лікування. На ці фактори досить легко вплинути, і для практичного лікаря головне в таких ситуаціях — бути впевненим і переконати пацієнта, що призначення двох чи трьох препаратів — це необхідна умова ефективного лікування АГ і профілактики тяжких СС ускладнень, пов'язаних з неадекватним контролем рівня АТ. На думку багатьох пацієнтів, справедливим є твердження великого класика А.П. Чехова: «Якщо проти будь-якої хвороби пропонується дуже багато засобів, це свідчить про те, що хвороба невиліковна». Відтак, завдання лікаря — запропонувати пацієнтові максимально зручну схему комбінованого лікування, у випадку АГ — з найменшою кількістю призначених ліків для постійного застосування. З огляду на це особливі переваги мають фіксовані комбінації, які поєднують два або навіть три компоненти в одній таблетці, забезпечують необхідне зниження рівня АТ і, одночасно — збільшують прихильність до терапії пацієнтів, які будуть відчувати її ефективність та зручність.

— Які фактори в реальній клінічній практиці впливають на вибір лікаря щодо вибору препарату для лікування АГ?

— Насправді вибір препаратів для лікування АГ залежить від різноманітних факторів. Для практичного лікаря велике значення має інформація, яку він отримує від представників фармацевтичних компаній, викладачів кафедр післядипломної освіти, з медичної літератури, під час медичних форумів. Значуща роль належить клінічним факторам, таким як наявність чи відсутність супутніх хвороб, проти показань до прийому препаратів, попередній досвід лікування. Важливе місце в сучасному світі відіграють також фармакоекономічні фактори, які по-різному враховуються в країнах з різним рівнем суспільного розвитку, можливостями надання медичної допомоги, різними системами відшкодування витрат пацієнтів на придбання ліків. Не буде перебільшенням твердження, що ті організаційні зміни, які впроваджуються сьогодні в Україні щодо часткового відшкодування витрат на антигіпертензивні засоби хворим на АГ (йдеться про пілотний проект МОЗ України), мають серйозний вплив на структуру застосування антигіпертензивних засобів.

Певне значення мають також фармакологічні фактори (дані про фармакокінетику, фармакокінетику, метаболізм препаратів), але їх значною мірою використовують лікарі вузьких спеціальностей, які більш глибоко цікавляться клінічною фармакологією лікарських засобів і даними доказової медицини.

Таким чином, сьогодні еволюція антигіпертензивної терапії відбувається поступово, натомість зберігається потреба в індивідуалізованому підході до лікування пацієнтів, який базується на врахуванні специфічних показань та протипоказань до застосування певних лікарських засобів. Основними проблемами антигіпертензивної терапії, які зумовлюють її неефективність, є невідповідність кількості призначених засобів рівню АТ, неадекватний вибір препаратів і їх доз, а також низька прихильність до лікування пацієнтів. Фіксовані комбінації антигіпертензивних засобів забезпечують кращий контроль АТ і кращу прихильність пацієнтів до довготривалої терапії.

Підготувала **Наталія Очеретяна**



Алотендин

БІСОПРОЛОЛ+АМЛОДИПІН

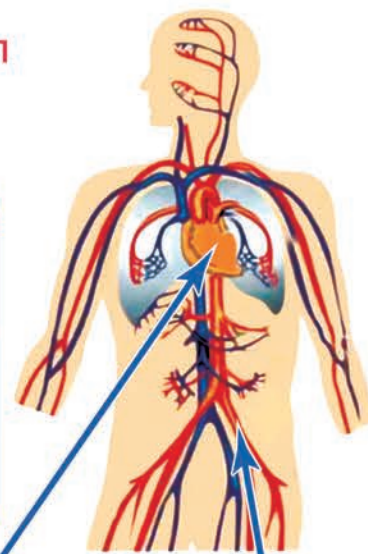
Перша фіксована комбінація найбільш використовуваного β-блокатору та блокатору Са-каналів

1 таблетка
один раз
на добу



АМЛОДИПІН ТА БІСОПРОЛОЛ
ДІЄ НА РІЗНІ МЕХАНІЗМИ
ПАТОГЕНЕЗУ АГ

Оптимальна доза для кожного		
	БІСОПРОЛОЛУ	5 мг
	АМЛОДИПІНУ	5 мг
	БІСОПРОЛОЛУ	10 мг
	АМЛОДИПІНУ	5 мг
	БІСОПРОЛОЛУ	5 мг
	АМЛОДИПІНУ	10 мг



БІСОПРОЛОЛ
(зменшення ЧСС
та серцевого
викиду)

АМЛОДИПІН
(зниження ЗПОС та
постнавантаження,
розширення
артерій)

Алотендин — взаємодоповнююча комбінація амлодипіну та бісопрололу для хворих із стенокардією на фоні АГ

* Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтесь з інструкцією з медичного застосування препарату. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.
P.C. № UA/11609/01/01, № UA/11609/01/03, № UA/11609/01/04
Виробник: БАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД EGIS, EGIS PLC.





Сахарный диабет, преддиабет и сердечно-сосудистые заболевания

Рекомендации, разработанные Европейским обществом кардиологов совместно с Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета (2013)

Ключевые положения

Диагностика нарушений метаболизма глюкозы

Сахарный диабет (СД) распознают, используя критерии Всемирной организации здравоохранения и Американской диабетологической ассоциации — ADA (табл. 1). Основным диагностическим тестом служит определение концентрации гликозилированного гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}). Тем не менее чувствительность этого показателя изучена не до конца. В частности, величина HbA_{1c} , равная $<6,5\%$, не всегда исключает наличие СД.

Диагностику СД рекомендуется основывать на изучении концентраций HbA_{1c} и глюкозы в плазме крови натощак, которые следует определять одновременно. В неясных случаях можно дополнительно проводить пероральный глюкозотолерантный тест — ПГТТ (I, B).

Для диагностики нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) рекомендуется использовать ПГТТ (I, B).

Изменение образа жизни

Всем лицам с СД и НТГ рекомендуется отказаться от курения с помощью специального поэтапного подхода (I, A).

Для профилактики СД 2 типа и контроля за течением СД можно ограничить общее потребление жиров до $<35\%$ и насыщенных жиров до $<10\%$, тогда как потребление мононенасыщенных жирных кислот рекомендуется увеличить до $>10\%$ от общей энергетической ценности пищи (I, A).

Для профилактики СД 2 типа и контроля за течением СД следует увеличить потребление пищевых волокон до >40 г/сут, или >20 г на 1000 ккал/сут (I, A).

Для снижения избыточной массы тела у пациентов с СД может быть использована любая диета с ограниченным калоражем (I, B).

концентрации $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ (≤ 53 ммоль/моль) в качестве целевой (IIa, C).

У больных СД 1 типа для оптимизации контроля за гликемией рекомендуется режим базального болюсного введения инсулина на фоне частого мониторингирования концентрации плазменной глюкозы (I, A).

У пациентов с СД 2 типа после исследования функции почек следует рассмотреть целесообразность назначения метформина как препарата выбора (IIa, B).

Контроль артериального давления

У больных СД и артериальной гипертензией (АГ) для снижения риска СС-событий рекомендуется контролировать артериальное давление — АД (I, A).

У пациентов с СД и АГ, которые получают индивидуализированную терапию, следует считать целевым уровень АД, равный $<140/85$ мм рт. ст. (I, A).

Для того чтобы контролировать АД, рекомендуется назначать комбинированную терапию гипотензивными препаратами (I, A).

У больных СД, особенно при наличии протеинурии либо микроальбуминурии, можно проводить антигипертензивную терапию блокаторами ренин-ангиотензиновой системы (РАС) — ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) (I, A).

Пациентам с СД не следует назначать одновременно два блокатора РАС (III, B).

Коррекция дислипидемии

Терапия статинами рекомендуется тем больным СД 1 и 2 типа, которые относятся к группе очень высокого риска (например, при наличии подтвержденного заболевания СС-системы, тяжелой хронической болезни почек, ≥ 1 фактора СС-риска, поражения органов-мишеней). Целевым уровнем холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) для этих пациентов является $<1,8$ ммоль/л (<70 мг/дл) или, если целевой концентрации достичь не удастся, снижение данного показателя на $\geq 50\%$ от исходного уровня (I, A).

Терапию статинами следует проводить у больных СД 2 типа, относящихся к группе высокого риска (без других факторов СС-риска и в отсутствие поражений органов-мишеней). Целевым уровнем ХС ЛПНП для этих пациентов является $<2,5$ ммоль/л (<100 мг/дл) (I, A).

Целесообразность терапии статинами может быть рассмотрена у больных СД 1 типа, относящихся к группе высокого риска развития СС-событий, вне зависимости от исходного уровня ХС ЛПНП (IIb, C).

Можно рассмотреть целесообразность снижения ХС, не входящего в липопротеины высокой плотности (ЛПВП), до $<2,6$ ммоль/л (<100 мг/дл) у пациентов с СД и очень высоким риском, а также до $<3,3$ ммоль/л (<130 мг/дл) у больных с СД и высоким риском (IIb, C).

До того как начать комбинированную гиполипидемическую терапию с добавлением эзетимиба, следует рассмотреть целесообразность увеличения дозы статинов (IIa, C).

У пациентов с СД 2 типа для профилактики ССЗ использовать средства, повышающие уровень ХС ЛПВП, не рекомендуется (III, A).

Антитромбоцитарная терапия

Не рекомендуется проводить антитромбоцитарную терапию аспирином у больных СД и низким СС-риском (III, A).

У пациентов с СД и высоким риском в каждом отдельном случае может быть рассмотрена целесообразность проведения антитромбоцитарной терапии для первичной профилактики ССЗ (IIb, C).

У больных СД для вторичной профилактики рекомендуется прием аспирина в дозе 75-160 мг/сут (I, A).

Таблица 1. Сравнительная характеристика диагностических критериев ВОЗ и ADA для СД и преддиабета

Диагностический критерий	ВОЗ (2006, 2011)	ADA
СД		
HbA_{1c}	Использовать допустимо $\geq 6,5\%$ (≥ 48 ммоль/моль)	Использовать рекомендуется $\geq 6,5\%$ (≥ 48 ммоль/моль)
Концентрация глюкозы в плазме крови натощак	Использовать рекомендуется $\geq 7,0$ ммоль/л (≥ 126 мг/дл) или	$\geq 7,0$ ммоль/л (≥ 126 мг/дл) или
2-ПГТТ*	$\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл)	$\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл)
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Концентрация глюкозы в плазме крови натощак	$<7,0$ ммоль/л (<126 мг/дл)	$<7,0$ ммоль/л (<126 мг/дл)
2-ПГТТ	$\geq 7,8 - <11,1$ ммоль/л ($\geq 140 - <200$ мг/дл)	Не требуется $\geq 7,8 - <11,1$ ммоль/л ($\geq 140 - <200$ мг/дл)
Повышенная концентрация глюкозы в плазме крови натощак		
Концентрация глюкозы в плазме крови натощак	6,1-6,9 ммоль/л (110-125 мг/дл)	5,6-6,9 ммоль/л (100-125 мг/дл)
2-ПГТТ	Если проводится, то $<7,8$ ммоль/л (<126 мг/дл)	—

*2-ПГТТ — 2-часовой пероральный глюкозотолерантный тест.

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой (СС) системы для скрининга по поводу потенциально возможного СД 2 типа вначале следует определять концентрации HbA_{1c} и глюкозы в плазме крови натощак, а в случаях, когда диагноз все-таки остается неясным, рекомендуется дополнительно проводить ПГТТ (I, A).

У женщин с нарушенным метаболизмом глюкозы особое внимание следует обращать на проведение профилактических мероприятий (IIa, C).

Лиц с высоким риском СД 2 типа рекомендуется знакомить с принципами здорового образа жизни, снижающего вероятность развития СД (I, A).

Оценка сердечно-сосудистого риска

Следует рассмотреть целесообразность разделения пациентов с СД на группы высокого и очень высокого СС-риска, для чего необходимо оценить сопутствующие факторы риска и поражение органов-мишеней (IIa, C).

У больных СД не рекомендуется оценивать СС-риск с помощью шкал, разработанных для общей популяции (III, C).

Для стратификации риска пациентам с СД показано определение почечной экскреции альбумина (I, B).

У ряда больных СД и высоким риском может быть рассмотрена целесообразность скрининга по поводу безболевой ишемии миокарда (IIb, C).

Не рекомендуется назначать витамины и пищевые добавки с микронутриентами ни для снижения риска развития СД 2 типа, ни для профилактики у больных СД сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (III, B).

Показана умеренная либо интенсивная физическая активность на протяжении ≥ 150 мин в неделю для предупреждения СД 2 типа и контроля за его течением, а также для профилактики у пациентов с СД случаев ССЗ (I, A).

Для предупреждения СД 2 типа и контроля за его течением рекомендуются аэробные физические нагрузки и упражнения с сопротивлением, лучше комбинированно (I, A).

Контроль гликемии

Снижение уровня гликемии следует проводить индивидуализированно, учитывая длительность течения СД, наличие сопутствующих заболеваний и возраста пациента (I, C).

Для снижения риска микроваскулярных осложнений у больных СД 1 и 2 типа рекомендуется использовать «мягкий» подход к контролю гликемии, при котором целевым считают уровень HbA_{1c} , близкий к нормальному ($<7,0\%$, или <53 ммоль/моль) (I, A).

У пациентов с СД 1 и 2 типа для профилактики ССЗ следует рассмотреть целесообразность выбора

Пациентам с СД можно назначать блокатор P2Y12 на протяжении одного года после развития острого коронарного синдрома (ОКС). Если больному с СД проводилось перкутанное коронарное вмешательство (ПКВ), длительность терапии блокатором P2Y12 зависит от типа стента. Пациентам, которым ПКВ выполняли в связи с ОКС, предпочтительно назначать прасутгрель или тикагрелор (I, A).

В случае непереносимости аспирина в качестве альтернативного антитромбоцитарного средства рекомендуется назначать клопидогрель (I, B).

Ведение пациентов со множественными факторами риска

У больных СД или НТГ следует обсудить целесообразность стратификации СС-риска как части клинической оценки (IIa, C).

У пациентов с СД или НТГ рекомендуется осуществлять оценку СС-риска с последующей коррекцией выявленных факторов риска (I, B).

При ведении больных СД и НТГ, у которых отмечается ССЗ, следует проанализировать возможность достижения целевых уровней ряда показателей (табл. 2).

в качестве альтернативы АКШ следует рассмотреть целесообразность проведения ПКВ (IIb, B).

Больным СД и острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST показано проведение первичного ПКВ, которое, если его проводят не позже рекомендуемых сроков, предпочтительнее тромболитизиса (I, B).

У пациентов с СД, которым показано проведение ПКВ, рекомендуется использовать покрытые стенты, обладающие преимуществами перед непокрытыми (I, A).

У всех больных, получающих метформин, после проведения коронароангиографии либо ПКВ необходимо оценить в динамике функцию почек (I, C).

Если у пациента, принимающего метформин, после выполнения коронароангиографии либо ПКВ снижается функция почек, прием препарата следует отменить на 48 ч или до того момента, пока функция почек не вернется к исходному уровню (I, C).

Лечение сердечной недостаточности

У больных СД 2 типа и систолической сердечной недостаточностью (СН) для снижения смертности

Пациентам с СД и пароксизмальной/персистирующей ФП рекомендуется, если нет противопоказаний, пероральная терапия антагонистами витамина К либо новыми антикоагулянтами (например, дабигатраном, ривароксабаном или апиксабаном) (I, A).

Перед тем как больному с ФП и СД назначить антитромботическую терапию, следует обсудить целесообразность оценки риска кровотечений (например, с помощью шкалы HAS-BLED) (IIa, C).

У пациентов с СД следует обсуждать целесообразность направленного поиска факторов риска внезапной сердечной смерти (IIa, C).

Импантируемый кардиовертер-дефибриллятор рекомендуется устанавливать тем больным СД и ишемической кардиомиопатией с ФВ ЛЖ <35%, у которых в анамнезе отмечена либо устойчивая желудочковая тахикардия, либо успешная реанимация в связи с фибрилляцией желудочков (I, A).

Пациентам с СД и СН, перенесшим ОИМ, для профилактики внезапной сердечной смерти рекомендуется принимать бета-адреноблокаторы (I, A).

Ведение пациентов с окклюзивным поражением периферических артерий

У больных СД рекомендуется проводить ежегодный скрининг для распознавания окклюзивного поражения периферических артерий (ОППА) и измерять лодыжечно-плечевой индекс для диагностики поражения артерий нижних конечностей (I, C).

Рекомендуется всем курящим пациентам с ОППА и СД советовать отказаться от курения (I, B).

У больных СД и ОППА рекомендуется уменьшать уровень ХС ЛПНП до <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или, если целевой концентрации достичь не удастся, снижать этот показатель на ≥50% от исходного уровня (I, A).

У пациентов с ОППА и СД рекомендуется снижать АД до <140/85 мм рт. ст. (I, C).

У всех больных с манифестным ОППА и СД при отсутствии противопоказаний рекомендуется назначать антиагрегантную терапию (I, A).

Лечение, ориентированное на пациента

Рекомендуется использовать подходы, ориентированные на пациента. Такие методики, учитывая цели терапии и предпочтения больного, облегчают контроль над его состоянием и позволяют выбрать клиническую тактику (I, C).

Когнитивные поведенческие подходы, ориентированные на пациента, рекомендуется использовать для того, чтобы помочь ему изменить образ жизни и обучить его оказанию повседневной самопомощи (I, B).

Для того чтобы повысить приверженность больного к назначаемой терапии, следует обсудить целесообразность применения когнитивных поведенческих подходов, ориентированных на пациента, в сочетании с упрощением режима лекарственного дозирования (IIa, B).

Для того чтобы помочь больному изменить образ жизни и обучить его оказанию повседневной самопомощи, следует обсудить целесообразность привлечения специалистов разных профилей, в том числе медсестер (IIa, B).

Проблемы, оставшиеся не решенными

1. Отсутствуют биомаркеры и не разработаны диагностические подходы, способствующие раннему распознаванию ИБС у бессимптомных пациентов.
2. Не изучено влияние большинства сахароснижающих средств на отдаленные исходы ССЗ.
3. Не известен оптимальный уровень целевого АД.
4. Не выяснено, обладают ли какой-нибудь клинической значимостью метаболические побочные эффекты бета-адреноблокаторов и диуретиков.
5. Не исследованы эффективность и безопасность препаратов, повышающих уровень ХС ЛПВП.
6. Не установлен оптимальный режим антитромботической терапии как метода первичной профилактики ССЗ.
7. Не полностью понятен характер плейотропных эффектов сахароснижающих средств в отношении исходов ССЗ.
8. Не выяснена роль гликемического контроля и оптимального уровня плазменной глюкозы для исходов ОКС и реваскуляризации миокарда.
9. Не установлено, обладают ли профилактическим влиянием на развитие СН сахароснижающие средства, в частности метформин, аналоги глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы дипептидилпептидазы-4.
11. Не выяснена роль гипогликемии в возникновении внезапной сердечной смерти.

Таблица 2. Терапевтические цели, которых следует достичь у пациентов с СД или НТГ, страдающих ишемической болезнью сердца		
Терапевтическая цель		Уровень
АД, мм рт. ст.	в общей популяции	<140/85
	при нефропатии	<130/85
Контроль гликемии, НbA _{1c} % (ммоль/моль)	стандартно	<7,0 (<53)
	индивидуально	<6,5-6,9 (<48-52)
ХС ЛПНП, ммоль/л (мг/дл)	очень высокий риск	<1,8 (<70) или снижение на ≥50%
	высокий риск	<2,5 (<100)
Стабилизация тромбоцитов		Аспирин в дозе 75-160 мг/сут при СД с сопутствующим ССЗ
Курение		Безусловный отказ, исключить пассивное курение
Физическая активность		От умеренной до интенсивной в течение ≥150 мин в неделю
Масса тела		У пациентов с СД и избыточной массой тела или ожирением стабилизация массы тела с помощью снижения калоража пищи. У пациентов с НТГ снижение массы тела для профилактики развития СД 2 типа
Потребление жиров (% энергетической ценности рациона)	всего	<35
	насыщенных	<10
	мононенасыщенных жирных кислот	>10
Потребление пищевых волокон, г/сут		>40 (или >20 г на 1000 ккал/сут)

Лечение хронических и острых форм ишемической болезни сердца

У пациентов с ССЗ рекомендуется проводить обследование, исключающее/подтверждающее наличие нарушений метаболизма глюкозы (I, A).

У больных СД и ОКС для снижения смертности и вероятности осложнений следует рассмотреть целесообразность назначения бета-адреноблокаторов (IIa, B).

Пациентам с СД и ишемической болезнью сердца (ИБС) для снижения риска СС-событий показано назначение ИАПФ или БРА (I, A), статинов (I, A) и аспирина (I, A).

Больным СД и ОКС рекомендуется в дополнение к аспирину назначать блокатор P2Y12 (I, A).

У пациентов с ОКС и значительной гипергликемией (>10 ммоль/л или >180 мг/дл) следует рассмотреть целесообразность введения инсулина. Целевой уровень гликемии должен определяться сопутствующей патологией (IIa, C).

У больных ОКС и СД следует рассмотреть целесообразность контроля гликемии с помощью различных сахароснижающих средств (IIa, B).

Вмешательства на коронарных артериях

Если у пациента с хронической ИБС и СД отсутствуют обширные зоны миокардиальной ишемии либо значительное поражение основного ствола левой коронарной артерии/проксимальной части левой передней нисходящей артерии, то следует рассмотреть целесообразность назначения оптимальной лекарственной терапии как метода выбора (IIa, B).

У больных СД и многососудистой либо сложной ИБС (оценка по шкале SYNTAX >22 баллов) для улучшения выживаемости без «больших» СС-событий рекомендуется выполнение аортокоронарного шунтирования – АКШ (I, A).

В случае, если пациенту с СД и менее сложной многососудистой ИБС (оценка по шкале SYNTAX ≤22 баллов) требуется выполнение реваскуляризации,

и частоты госпитализаций в дополнение к бета-адреноблокаторам рекомендуется прием ИАПФ (I, A).

Тем пациентам с СД 2 типа и систолической СН, у которых на фоне приема ИАПФ развились побочные эффекты, в качестве альтернативных препаратов можно назначать БРА (I, A).

У всех больных СД 2 типа и систолической СН для снижения смертности и частоты госпитализаций в дополнение к ИАПФ (или БРА, если развилась непереносимость ИАПФ) можно применять бета-адреноблокаторы (I, A).

Всем пациентам с СД 2 типа и систолической СН, у которых, несмотря на прием бета-адреноблокаторов и ИАПФ (или БРА, если развилась непереносимость ИАПФ), сохраняется симптоматика (II-III функциональный класс (ФК) по NYHA), а фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составляет ≤35%, для снижения частоты госпитализаций и риска внезапной смерти рекомендуется прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов – АМР (I, A).

У больных СД 2 типа и систолической СН, у которых, несмотря на прием максимально переносимых доз бета-адреноблокатора (на фоне ИАПФ (или БРА) и АМР), ФВ ЛЖ составляет <40%, сохраняется симптоматика (II-IV ФК СН по NYHA), а частота сердечного ритма >70 уд/мин, следует рассмотреть целесообразность добавления ивабрадина к ИАПФ, бета-адреноблокатору и АМР (IIb, B).

Пациентам с СН и СД 2 типа не следует назначать тиазolidиндионы, поскольку эти препараты, вызывая ретенцию воды, могут привести к манифестации СН или усугубить ее клинику (III, B).

Ведение пациентов с сердечными аритмиями

Следует обсудить целесообразность направленного поиска фибрилляции предсердий (ФП), поскольку эта аритмия, часто встречаясь у больных СД, повышает смертность и частоту СС-осложнений (IIa, C).

Кардиодайджест

Физикальное обследование остается ключевым в прогнозировании исходов при сердечной недостаточности

Исследование группы пациентов с хронической сердечной недостаточностью (СН) и фибрилляцией предсердий (ФП) свидетельствует, что четыре признака задержки жидкости – периферические отеки, набухание яремных вен, третий сердечный тон и легочные хрипы – предоставляют важную прогностическую информацию, помимо получаемой при стандартном клиническом, электро- и эхокардиографическом исследованиях.

В ретроспективном исследовании пациентов каждый из указанных признаков застоя был ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти, смерти от всех причин и смертью, связанной с СН за период наблюдения в среднем в течение 37 мес.

По данным автора исследования, полученные сведения подтверждают важность проведения физикального обследования, особенно в случае наличия признаков застоя.

В исследование было включено 1376 пациентов с симптомной левожелудочковой систолической дисфункцией и наличием ФП в анамнезе. Участники были разделены на группу контроля ритма и группу контроля частоты. Средний возраст пациентов составил 67 лет, 81% из них мужчины.

Практически у трети пациентов отмечались периферические отеки (30,9%), у меньшего количества наблюдались набухание шейных вен (21,6%), третий сердечный тон (15,0%) или легочные хрипы (12,9%).

После стандартного клинического, электро- и эхокардиографического исследований, по данным многомерного анализа, выявлено, что:

- периферические отеки и легочные хрипы являются независимыми предикторами сердечно-сосудистой смерти, смерти от всех причин и связаны с удвоенным риском смерти, обусловленной СН;
- легочные хрипы являются независимыми предикторами госпитализации по поводу СН;
- набухание шейных вен ассоциировано с повышением на 48% риска смерти, связанной с СН;
- третий сердечный тон не является независимым предиктором какого-либо сердечно-сосудистого исхода.

www.medscape.com/cardiology

Электрофизиологическое исследование дает возможность выявить пациентов после инфаркта миокарда, которым требуется имплантация кардиовертера-дефибриллятора

По данным нового исследования, пациенты после инфаркта миокарда (ИМ) с тяжелой дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), у которых при электрофизиологическом исследовании (ЭФИ) не удалось индуцировать желудочковую тахикардию (ЖТ), могут обойтись без имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

По словам авторов, у пациентов с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <30% или <35% и симптомами СН отмечается низкий долгосрочный риск аритмии и смерти, если у них при ЭФИ не удалось индуцировать ЖТ.

Авторы сообщают, что данные, поддерживающие применение имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов в роли первичной профилактики у пациентов после ИМ, основываются на исследованиях, в которых критерием выбора служила ФВ ЛЖ, а именно MADIT и SCD-HeFT. Отмечается, что сам по себе показатель ФВ ЛЖ имеет низкую специфичность в отношении риска аритмической и неаритмической смерти.

В данном исследовании пациентам было выполнено чрескожное коронарное вмешательство по поводу ИМ с элевацией сегмента ST и в раннем периоде была оценена ФВ ЛЖ. 128 пациентам с ФВ ЛЖ <30% или <35% с СН 2 или 3 функционального класса по NYHA было проведено ЭФИ. Кардиовертер-дефибриллятор был имплантирован менее чем 0,1% пациентов группы контроля (1286 пациентов после ИМ с ФВ ЛЖ >40%), 4% с отрицательным (несмотря на протокол исследования) и 90% с положительным результатом ЭФИ.

В отношении первичной конечной точки, определенной как выживаемость без успешной реанимации после остановки сердца или устойчивой ЖТ/ФЖ, результаты в контрольной группе и группе дисфункции ЛЖ и отрицательного ЭФИ были одинаковы. Через 3 года 91,8% пациентов контрольной группы и 93,4% ЭФИ-отрицательной группы были живы без аритмии (успешная реанимация по поводу остановки сердца или ЖТ/ФЖ) в анамнезе. По сравнению с этим лишь 62,7% пациентов группы с дисфункцией ЛЖ и положительным ЭФИ были живы без указанного аритмического эпизода в течение 3 лет.

www.medscape.com/cardiology

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны снижают риск фибрилляции предсердий при гипертензии

Результаты большого ретроспективного исследования свидетельствуют о том, что контроль активации ренин-ангиотензиновой системы с помощью гипотензивных препаратов снижает риск ФП.

По сравнению с β-блокаторами и диуретиками применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) было ассоциировано

с достоверным снижением риска ФП. Однако по сравнению с указанными гипотензивными препаратами применение ИАПФ и БРА не снижало риск развития инсульта.

По словам авторов, основная находка исследования состоит в том, что применение ИАПФ и БРА в качестве монотерапии у гипертоников без исходных СН, ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД) и гипертиреоза, возможно, может влиять на профилактику ФП в долгосрочном периоде по сравнению с использованием β-блокаторов.

Авторы считают, что все классы антигипертензивных препаратов потенциально могут снижать риск ФП, однако ИАПФ и БРА могут быть более эффективны вследствие влияния на ремоделирование предсердий.

В анализе сравнивались лица без ФП, которые в качестве монотерапии принимали ИАПФ, с 48 658 пациентами, применявшими β-блокаторы, 69 630 – диуретики, 57 646 – блокаторы кальциевых каналов и 20 158 – БРА. И наоборот, сравнивались лица, принимавшие БРА, с 20 566 пациентами, применявшими β-блокаторы, 20 832 – диуретики, 20 232 – блокаторы кальциевых каналов и 20 158 – ИАПФ.

Ни у кого из участников в анамнезе не отмечено СН, ИБС и СД – состояний, являющихся факторами риска развития ФП.

По сравнению с β-блокаторами и диуретиками применение ИАПФ снижало заболеваемость ФП на 88 и 49% соответственно. По сравнению с блокаторами кальциевых каналов снижения риска не отмечалось. В случае использования БРА снижение заболеваемости ФП по сравнению с применением β-блокаторов и диуретиков составило 90 и 57% соответственно. Также не было отмечено снижения риска по сравнению с блокаторами кальциевых каналов.

При сравнении БРА и ИАПФ в случае приема БРА риск ФП снижался на 32%. Ни один из пяти классов препаратов не отличался в отношении профилактики развития инсульта.

www.medscape.com/cardiology

Сниженный уровень витамина В₁₂ приводит к постуральной ортостатической тахикардии

По данным нового исследования, дефицит витамина В₁₂ у подростков может вызывать дисфункцию барорецепторов симпатической нервной системы, приводя к синдрому постуральной ортостатической тахикардии.

По словам автора, ранее исследования показали, что дисфункция барорефлекторного механизма и автономной нервной системы, особенно симпатического отдела, играет важную роль в патофизиологии синдрома хронической усталости, постуральной ортостатической тахикардии и синкопе.

Витамин В₁₂ принимает участие в продукции адреналина из норадреналина. Он является кофактором, который участвует в деградации катехоламинов и играет роль в синтезе миелина.

Исходя из этого было проведено исследование, целью которого было оценить связь между уровнем витамина В₁₂ и развитием постуральной ортостатической тахикардии в подростковом возрасте – периоде жизни, в течение которого наблюдается повышенный синтез миелина, что приводит к увеличению потребности в витамине В₁₂. В исследовании сравнивали 125 пациентов с кратковременной потерей сознания, у которых было диагностировано вазовагальное синкопе, с 50 подростками контрольной группы. Средний возраст в группах составил 11,1±2,3 и 10,94±2,5 года соответственно, 60% участников в обеих группах были женского пола. Синкопе чаще наблюдались у девочек в возрасте старше 10 лет.

Проспективные обследования включали оценку плазменной концентрации витамина В₁₂, фолиевой кислоты и уровня ферритина, а также другие анализы. Дефицит витамина В₁₂ определялся при плазменной концентрации <300 пг/мл.

По сравнению с контрольной группой у пациентов первой группы отмечалось более частое выявление низкого уровня витамина В₁₂ (47,2% по сравнению с 18%; p<0,001). Однако уровни гемоглобина, гематокрита, среднего объема эритроцитов, фолиевой кислоты и ферритина между группами не отличались.

Не у всех пациентов с низким уровнем витамина В₁₂ развивалась ортостатическая гипотензия. Так, у 47,2% был выявлен дефицит витамина В₁₂, однако в этой группе ортостатическая гипотензия развивалась лишь у 12,6%, тогда как положительный TILT-тест определялся у 28,8%, а постуральная ортостатическая тахикардия – у 28% пациентов. В общем низкий уровень витамина В₁₂ был выявлен у 62,8% пациентов с постуральной ортостатической тахикардией.

Авторы отмечают, что дефицит витамина В₁₂, как известно, чаще наблюдается в пожилом возрасте, однако на сегодня регистрируется повышение его встречаемости среди подростков во всем мире. Это может объясняться ускоренным развитием, снижением уровня потребления из-за неадекватной диеты (вегетарианство, ожирение) и наличием побочных эффектов лекарственных средств (метформин, используемый при лечении ожирения, оральные контрацептивы, антирефлюксные препараты, такие как ингибиторы протонной помпы).

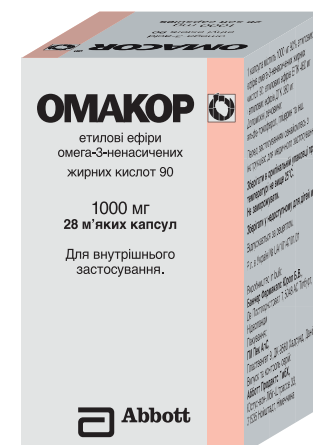
www.medscape.com/cardiology

По материалам сайта www.webcardio.org



Омакор
84% этиловых эфиров ЭПК/ДГК

Единственный в Украине, первый в Европе и США рецептурный лекарственный препарат омега-3 ПНЖК^{1,2}

**Краткая информация о препарате Омакор**

Регистрационное удостоверение: № UA/10147/01/01. **Состав.** 1 капсула содержит 1000 мг 90% этиловых эфиров омега-3-ненасыщенных жирных кислот, в состав которых входят 460 мг этиловых эфиров эйкозапентаеновой и 380 мг докозагексаеновой кислот. **Форма выпуска.** Капсулы мягкие. **Код АТС.** C10A X06. Гиполипидемические средства. Омега-3-этиловые эфиры кислот. **Показания.** После инфаркта миокарда. Вспомогательная терапия для вторичной профилактики после перенесенного инфаркта миокарда в дополнение к стандартным методам лечения (например, статинам, антиагрегантам, бета-блокаторам, диуретикам, ингибиторам АПФ). Гипертриглицеридемия. При эндогенной гипертриглицеридемии Омакор применяют в дополнение к диетотерапии, если диета недостаточна для достижения адекватной реакции: тип IV – Омакор назначается в виде монотерапии, типы IIb/III – в комбинации со статинами (при недостаточном контроле уровня ТГ в крови). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к активному веществу, к сое или другим компонентам препарата. **Способ применения и дозы.** После инфаркта миокарда: 1 капсула в сутки. Гипертриглицеридемия: начальная доза – 2 капсулы в сутки (в 1 или 2 приема). В случае недостаточного эффекта дозу Омакора можно повысить до 4 капсул в сутки. Длительность лечения определяется врачом индивидуально. Капсулы принимать во время еды. **Побочные реакции.** Часто: диспепсия, тошнота. Нечасто: гиперчувствительность, головокружение, дисгевзия, боль в верхнем отделе живота, желудочно-кишечные нарушения (гастроэзофагеальный рефлюкс, отрыжка, рвота, метеоризм, диарея или запор), гастрит, гастроэнтерит и др. **Особенности применения.** При использовании высоких доз Омакора (4 капсулы в сутки) необходимо контролировать состояние пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию или другие препараты (АСК или НПВС), которые могут влиять на коагуляцию, и соответственно корректировать дозу антикоагулянта в случае необходимости. Омакор не показан для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии типа I). Опыт применения при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии (особенно при декомпенсированном диабете) ограничен. Опыт лечения гипертриглицеридемии при одновременном применении с фибратами отсутствует. У пациентов с печеночной недостаточностью необходимо регулярно контролировать функцию печени (АЛТ и АСТ). **Взаимодействие.** Одновременное применение Омакора с варфарином не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Необходимо контролировать протромбиновое время/МНО в случае одновременного применения Омакора с препаратами, которые влияют на протромбиновое время/МНО, или при прекращении применения Омакора. **Категория отпуска.** По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине по телефону (круглосуточно) +380 44 498 60 80. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ.

1. <http://www.pronova.com/pharmaceutical-products/category132.html>

2. Інформаційно-пошукова система «Державного реєстру лікарських засобів України», <http://www.drz.kiev.ua/>

Abbott
A Promise for Life

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ»: 01032, Киев, ул. Жилианская, 110. Тел.: +380 44 498 60 80, факс: +380 44 498 60 81.

PR-UA-OMA-15(07/13)

Ведение пациентов высокого риска после острого инфаркта миокарда: как оптимизировать вторичную профилактику?

По материалам XIV Национального конгресса кардиологов Украины (17-19 сентября 2013 г., г. Киев)

Снижение риска повторных кардиоваскулярных событий и улучшение прогноза – главная цель лечения пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ). Современным направлениям вторичной профилактики таких больных был посвящен доклад профессора кардиологии Медицинского университетского колледжа Суонси (Уэльс, Великобритания) Джулиана Хэлкокса.

— В лечении пациентов с ОИМ сегодня выделяют несколько направлений, каждое из которых играет определенную роль во вторичной профилактике, воздействуя на разные звенья патологического процесса, приводящего к развитию повторных событий. Как известно, пациенты, перенесшие ОИМ, относятся к группе очень высокого кардиоваскулярного риска, который обусловлен «уязвимостью» миокарда, атеросклеротической бляшки и сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза. Рассмотрим с этой точки зрения основные группы препаратов, включенные в международные рекомендации по лечению больных после ОИМ. В настоящее время ключевые доказательства эффективности в улучшении прогноза пациентов с ОИМ имеются для следующих групп препаратов: бета-адреноблокаторов (БАБ), блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гиполипидемических препаратов (статинов), антиагрегантов, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК).

Уменьшение уязвимости миокарда, то есть кардиопротекторные эффекты, достигается с помощью терапии, направленной на борьбу с ишемией миокарда, лечение или снижение риска развития нарушений ритма сердца, профилактику или уменьшение выраженности симптомов сердечной недостаточности. С этой целью в качестве стандартного лечения применяются БАБ, блокаторы РААС (ингибиторы АПФ, сартаны), антагонисты альдостерона — для всех перечисленных препаратов доказана способность снижать риск смерти у пациентов после ОИМ. На стабилизацию атеросклеротической бляшки направлено лечение статинами, которые снижают уровень холестерина, уменьшают воспаление и дисфункцию эндотелия сосудов. С целью нормализации состояния гемостаза применяется двойная антитромбоцитарная терапия.

Каждая из указанных групп лекарственных препаратов занимает определенную нишу во вторичной профилактике ОИМ, воздействуя на одно или несколько звеньев патогенеза. Однако даже на фоне современной терапии, направленной на вторичную профилактику ОИМ, риск развития повторного события остается достаточно высоким.

В связи с этим особенное внимание привлекают возможности, связанные с приемом высокоочищенных омега-3 ПНЖК, которые обладают многочисленными важными свойствами.

В экспериментальных и клинических исследованиях доказано наличие у омега-3 ПНЖК гиполипидемического противовоспалительного, кардио- и

вазопротекторного, антитромбоцитарного, preconditionирующего и антиаритмогенного эффектов. Таким образом, использование омега-3 ПНЖК позволяет воздействовать одновременно на многие звенья патогенетического процесса, приводящего к развитию повторного ОИМ. Важно, что перечисленные эффекты омега-3 ПНЖК реализуются в такие клинические результаты, как снижение частоты сердечно-сосудистых (СС) осложнений, общей и СС-смерти.

Данный факт был доказан в крупном клиническом рандомизированном исследовании в области вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) — GISSI-Prevenzione.

В этом исследовании участвовали 11 323 пациента, недавно перенесших ОИМ (<3 мес), наблюдение за которыми продолжалось 12 мес. Все больные, включенные в исследование, получали стандартную терапию, при этом в группе вмешательства дополнительно назначали омега-3 ПНЖК в капсулах (комбинацию эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ПНЖК — ЭПК/ДГК) в дозе 1000 мг/сут — препарат Омакор.

Первичными конечными комбинированными точками исследования GISSI-Prevenzione являлись: смерть + нефатальный ИМ + нефатальный инсульт и СС-смерть + нефатальный ИМ + нефатальный инсульт. В группе пациентов, получавших дополнительно к стандартной терапии омега-3 ПНЖК, наблюдали снижение первичных конечных точек на 15 и 20% соответственно по сравнению с группой контроля.

Результаты анализа динамики отдельных показателей продемонстрировали снижение уровня общей смертности на 21%, СС-смертности — на 30%. Кроме того, на 35% снизился уровень кардиальной смертности и смертности от ИБС (рис. 1). Установлено, что снижение этого показателя произошло в основном за счет уменьшения частоты случаев внезапной сердечной смерти на 45%. При этом снижение частоты внезапной смерти у пациентов, принимавших омега-3 ПНЖК, становилось более выраженным по мере ухудшения функции левого желудочка сердца (рис. 2).

На результатах исследования GISSI-Prevenzione основаны рекомендации Американской ассоциации сердца (АНА, 2002) по употреблению омега-3 ПНЖК (комбинации ЭПК/ДГК). В частности, предложено использовать данную комбинацию омега-3 ПНЖК в дозе около 1000 мг/сут у больных с установленной ИБС.



Дж. Хэлкок

В настоящее время большое значение придается результатам использования медикаментозных методов лечения пациентов высокого риска не только в рандомизированных клинических исследованиях, но и в реальной клинической практике. Поэтому крайне важно, что мы располагаем такими данными в отношении рецептурного препарата омега-3 ПНЖК (Омакор). Эти сведения были получены в Великобритании при оценке уровня смертности у больных, принимавших Омакор в дозе 1000 мг/сут в течение 90 дней после развития первого ОИМ. В ходе ретроспективного исследования проанализирована медицинская информация, касающаяся более 12 тыс. пациентов с ОИМ и накопленная в период от момента официального одобрения препарата Омакор до момента последнего сбора данных (июль 2001 — декабрь 2011). Целью исследования было сравнение уровня общей смертности у больных после первого ОИМ, принимавших Омакор на протяжении 90 дней, и пациентов, которым этот препарат не назначали.

Согласно полученным результатам прием рецептурного препарата омега-3 ПНЖК в дозе 1000 мг/сут в дополнение к стандартной терапии для вторичной профилактики ОИМ обеспечивает дальнейшее снижение уровня смерти от всех причин на 21,8% по сравнению со стандартным лечением (Poole et al., 2013).

Авторы исследования также отметили, что последовательное снижение уровня общей смертности у больных после ОИМ, принимавших рецептурный препарат омега-3 ПНЖК, не зависело от стратегии антитромбоцитарной терапии, выбора статина и уровня липидов крови.

Таким образом, эффективность терапевтической стратегии, предполагающей включение в схему лечения постинфарктных пациентов омега-3 ПНЖК 1 гр/сут (Омакор), доказана как в крупном рандомизированном исследовании, так и в реальной клинической практике. Данная стратегия предоставляет дополнительные возможности в улучшении прогноза больных, перенесших ОИМ, и должна использоваться врачами при лечении таких пациентов.

Профессор Дж. Хэлкок отметил, что назначение рецептурного препарата омега-3 ПНЖК (комбинация ЭПК/ДГК) наряду с двойной антитромбоцитарной терапией, статинами, блокаторами РААС, β-адреноблокаторами и эплереноном (при наличии хронической сердечной недостаточности) является сегодня одним из правил его повседневной профессиональной деятельности.

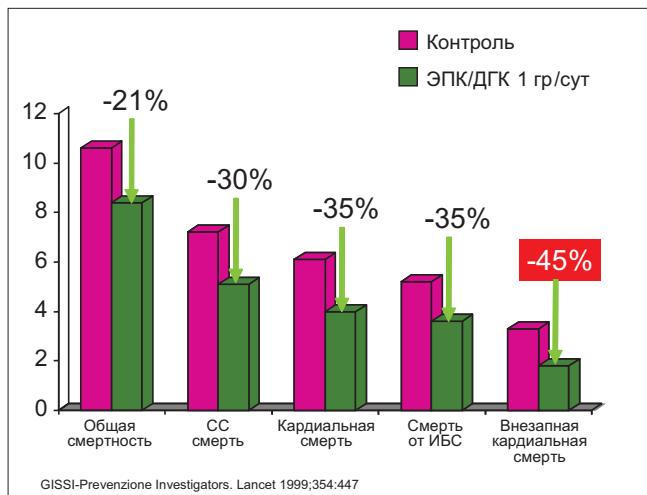


Рис. 1. Исследование GISSI-Prevenzione: конечная точка — смертность

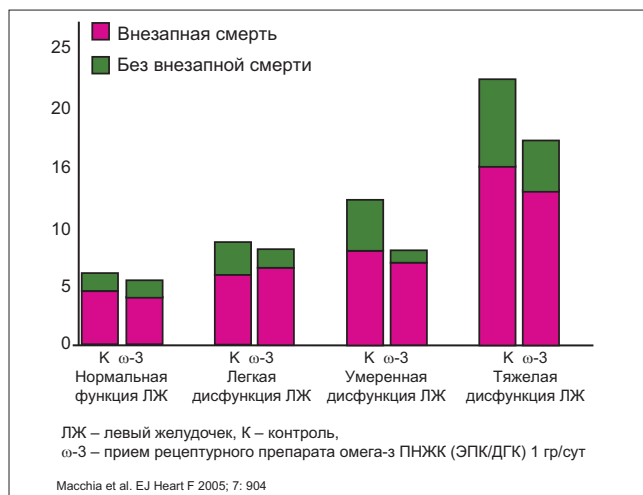
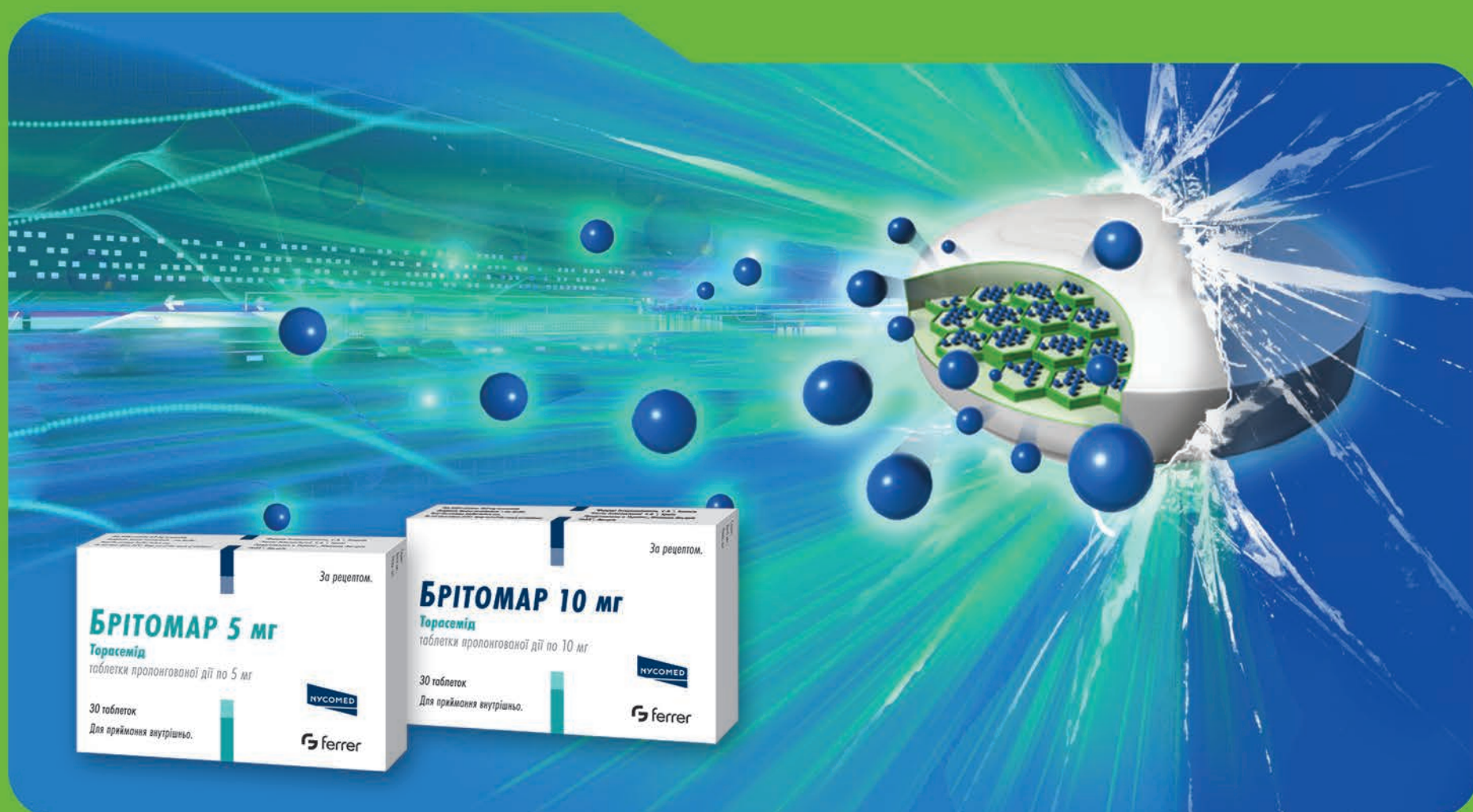


Рис. 2. Исследование GISSI-Prevenzione: эффективность омега-3 ПНЖК у пациентов после ОИМ в зависимости от функции ЛЖ

Подготовила Наталья Очеретяная

Інноваційний діуретик для лікування артеріальної гіпертензії і серцевої недостатності



- ⌘ Надійний контроль АТ протягом доби при одноразовому прийомі
- ⌘ Зменшує ступінь кардіального фіброзу^{2,3}
- ⌘ Сприятливий метаболічний та електролітний профіль⁴⁻⁷
- ⌘ Діуретичний ефект, що покращує якість життя пацієнта⁸

1. Інструкція для медичного застосування препарату Брітомар. 2. Lopez B., Querejeta R., Gonzales A., Sanches E., Larman M., Diez J Effects of Loop Diuretics on Myocardial Fibrosis and Collagen Type I Turnover in chronic Heart Failure. JACC 2004, №11, 2028-2035. 3. Lopez B., Gonzalez A., Beaumont J., Querejeta R., Larman M., Diez J Identification of a Potential Cardiac Antifibrotic Mechanism of Torasemide in Patients With Chronic Heart Failure. JACCN:9, 2007:859-867. 4. Baumgart P. Torasemide in Comparison with Thiazides in the Treatment of Hypertension. Cardiovascular Drugs and Therapy 1993; 7: 63-68. 5. Achhammer I., Metz P. Low Dose Loop Diuretics in Essential Hypertension. Experience with Torasemide. Drugs 1991;41(Suppl.3): 80-91. 6. Spannbrucker N., Achhammer I., Metz P, Glocke M. Comparative Study on the Antihypertensive Efficacy of Torasemide and Indapamide in Patient with Essential Hypertension Arzneim.-Forsch./ Drug Res 38 (I),Nr. 1-a(1988),190-3. 7. Reyes A.J., Leary W.P. Response of serum potassium concentration to the diuretic torasemide: Formal assessment, Am J Hypertension 2002;15:38A, Abstr.p-13. 8. Muller K. et all. Torasemid vs Furosemid in primary care patient with chronic heart failure NYHAII to IV- efficacy and quality of life. Eur J Heart Fail 2003; 5:793-801.

Діюча речовина. Torasemid. **Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії. **Фармакотерапевтична група.** Сечогінні препарати. Високоселективні діуретики. Код АТС C03C A04. **Показання.** Лікування набряків, спричинених застоєм серцевою недостатністю, захворюваннями нирок або печінки. Лікування есенціальної гіпертензії у вигляді монотерапії або у комплексній терапії з іншими піпотензивними засобами. **Побічні реакції.** Збільшення частоти сечовиділення, поліурія, нічна поліурія, діарея, запаморочення, головний біль, сонливість. **Фармакологічні властивості.** Гальмує реабсорбцію іонів натрію та хлору у висхідній частині петлі Генле. Таблетки пролонгованої дії забезпечують поступове виділення активної речовини, що знижує коливання її концентрації в крові на відміну від препаратів з негайною дією. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Рп. МОЗ України:** №UA/10403/01/01, UA/10403/01/02 від 15.02.2010. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.** Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Виробник: «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія

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

Дайджест

Абсорбция, распределение и механизм действия SYSADOA

Симптоматические медленнодействующие препараты для лечения остеоартрита (SYSADOA), такие как гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат и глюкозамин, – состоящие из дисахаридов природные соединения, широко применяющиеся у пациентов с остеоартритом. Гиалуроновая кислота – несulfатированный гликозаминогликан с большим молекулярным весом (>500 кДа), состоящий из повторяющихся дисахаридов – d-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-d-глюкозамина, соединенных $\beta(1\rightarrow3)$ - и $\beta(1\rightarrow4)$ -связями. Эндогенная гиалуроновая кислота присутствует во многих тканях организма и выполняет различные функции, такие как заполнение пространства, гидратация, лубрификация суставов и облегчение миграции клеток. Кроме того, гиалуроновая кислота принимает активное участие в восстановлении тканей после повреждения и воспаления, а также в заживлении ран (Jiang et al., 2011). Хондроитинсульфат представляет собой сложный гликозаминогликан, образованный перемежающимися дисахаридными последовательностями различной степени сульфатированных остатков d-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-d-галактозамина. У человека хондроитинсульфат чаще всего сульфатирован в позиции 4 или 6 N-ацетил-d-галактозамина (хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат) либо в позиции 2 d-глюкуроновой кислоты. Молекулярный вес хондроитинсульфата зависит от его происхождения и варьирует от 10 до 40 кДа (Volpi, 2011). Гиалуроновая кислота и хондроитинсульфат преимущественно локализованы в экстрацеллюлярном матриксе и необходимы для его взаимодействия с клетками. Глюкозамин (2-амино-2-дезоксид-глюкопираноза) является эндогенным аминополисахаридом (179 Да), который синтезируется из глюкозы и используется для биосинтеза гликопротеинов и гликозаминогликанов (Dahmer & Schiller, 2008).

Молекулярную организацию здорового суставного хряща можно представить следующим образом. Перичеллюлярный и территориальный матриксы, окружающий хондроцит, содержат коллаген, гиалуроновую кислоту и агрекан. Протеогликан агрекан включает хондроитинсульфатный и кератинсульфатный домены; кроме того, ядро агрекана содержит три глобулярных домена (G-домена). Агреканы закреплены в матриксе связями с гиалуроновой кислотой через связующий белок. Хондроциты на своей поверхности экспрессируют различные рецепторы, необходимые для хондроцитарно-перичеллюлярного взаимодействия, такие как CD44 (интегральный клеточный протеин, рецептор гиалуроновой кислоты), TLR4 (толл-подобный рецептор 4), ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1) и RHAMM (рецептор гиалуронан-опосредованной подвижности). В мембране хондроцитов также присутствует гиалуроновая кислота-синтетаза-2, обеспечивающая синтез гиалуроновой кислоты, и гиалуронидаза-2, которая отвечает за расщепление гиалуроновой кислоты.

В последние годы представления о кинетике и динамике гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата и глюкозамина значительно расширились, однако значительная часть информации является разрозненной и неструктурированной. Целью настоящей работы было интегрировать и систематизировать знания относительно кишечной абсорбции, суставного распределения и механизма действия гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата и глюкозамина.

Биодоступность гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата при пероральном приеме составляет около 5 и 20% соответственно. Биодоступность глюкозамина составляет примерно 45%, за его всасывание отвечает мембранный транспортер GLUT. Биодоступность глюкозамина является неполной вследствие выраженного эффекта первичного прохождения по гексозаминному пути в эпителиальных клетках кишечника. SYSADOA, назначенные перорально, накапливаются в суставах.

Пенетрация в клетку хондроитинсульфата и его олигосахаридов является очень ограниченной. По этой причине хондроитинсульфат ингибирует ядерную транслокацию NF- κ B и воспалительную реакцию путем связывания с TLR4, CD44 и ICAM-1. Кроме того, связываясь с TLR4, CD44 и, возможно, ICAM-1, хондроитинсульфат способствует высвобождению IRAK-M и MKP-1. Также хондроитинсульфат повышает синтез гиалуроновой кислоты и облегчает связывание ее с CD44. Наконец, хондроитинсульфат способствует поддержанию целостности экстрацеллюлярного матрикса путем повышения экспрессии TGF β ₁, синтеза гиалуроновой кислоты и коллагена, а также снижает эффект брадикинина.

Основной эффект глюкозамина обусловлен содержащимися в нем O-глюкозаминацетилированными белками, в основном IKK α и IKK β . Как следствие, глюкозамин снижает ядерную транслокацию NF- κ B и препятствует транскрипции протеолитических и провоспалительных генов. Кроме того, сниженная активация NF- κ B повышает метилирование промотора провоспалительных генов и уменьшает их транскрипцию. O-Глюкозаминацетилирование ICAM-1 ускоряет протеолиз этой молекулы протеасомами. Наконец, еще одним важным механизмом действия глюкозамина является повышение синтеза гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата.

Различия в механизмах действия глюкозамина и хондроитина объясняют более высокую эффективность их комбинации по сравнению с использованием каждого препарата в отдельности. Кроме того, учитывая механизмы действия SYSADOA, можно прийти к заключению, что гиалуроновая кислота и хондроитинсульфат будут более эффективными для ранних стадиях остеоартрита, на которых фрагменты ЭЦМ запускают воспалительную реакцию. В то же время глюкозамин должен быть эффективнее на более поздних стадиях заболевания.

du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. Pharmacol Ther. 2014 Jan 21. pii: S0163-7258(14)00025-4.

Оценка протекторных эффектов глюкозамина и N-ацетилглюкозамина в отношении повреждения ДНК лимфоцитов, вызванного перекисью водорода

Глюкозамин, образующийся в организме в виде глюкозамин-6-фосфата, является фундаментальным строительным блоком, необходимым для биосинтеза таких соединений, как гликолипиды, гликопротеины, гликозаминогликаны, гиалуронан и протеогликаны.

В связи с этим гиалуроновая кислота является компонентом клеточных мембран и клеточных поверхностных белков, а также промежуточных структурных молекул, соединяющих клетки. Непосредственно или косвенно глюкозамин играет роль в формировании суставных поверхностей, сухожилий, связок, синовиальной жидкости, кожи, костной ткани, ногтей, клапанов сердца, кровеносных сосудов и слизистой секреции пищеварительных, дыхательных и мочевых трактов. N-Ацетилглюкозамин – производное глюкозы, соединение глюкозамина и уксусной кислоты. N-Ацетилглюкозамин является биополимером бактериальной стенки, мономерной единицей полимера хитина, а также основным компонентом клеточной стенки грибов. При полимеризации с гиалуроновой кислотой N-ацетилглюкозамин образует гиалуронан.

Целью исследования было изучить антигенотоксическую активность глюкозамина и N-ацетилглюкозамина в лимфоцитах периферической крови человека, подвергающихся окислительному стрессу.

Человеческие лимфоциты культивировали в различных концентрациях аминокислот (0; 2,5; 5; 10; 20 и 40 ммоль) и одновременно 25 мкмоль перекиси водорода (H₂O₂) с последующим анализом по методу одноклеточного электрофореза в геле (метод «кометы»). Отдельные клетки анализировали с помощью компьютерной программы TriTek CometScore, версия 1.5, данные представляли в виде процента ДНК в «хвосте кометы».

По сравнению с контрольной средой (фосфатным буфером) глюкозамин и N-ацетилглюкозамин в изученных концентрациях не проявляли генотоксичности. Глюкозамин во всех концентрациях (2,5; 5; 10; 20 и 40 ммоль) продемонстрировал выраженную протекторную активность (% ДНК в «хвосте» от 16,07±0,7 до 5,47±0,26 (p<0,001) в отношении повреждения ДНК, вызванного H₂O₂ (% ДНК в «хвосте» 38±0,65), в то время как его аналог, N-ацетилглюкозамин, проявил слабую протекторную активность в концентрации 40 ммоль (% ДНК в «хвосте» 33,4±1,17; p<0,01).

Таким образом, проведенное исследование показало, что глюкозамин в изученных концентрациях оказывает мощный антигенотоксический эффект и это защитное действие может быть обусловлено наличием двух аминогрупп (NH₂) в его химической структуре. N-Ацетилглюкозамин подобным действием не обладает.

Jamialahmadi K., Soltani F., Nabavi Fard M. et al. Assessment of protective effects of glucosamine and N-acetyl glucosamine against DNA damage induced by hydrogen peroxide in human lymphocytes. Drug Chem Toxicol. Опубликовано онлайн 20 января 2014 г.

Подготовил **Алексей Терещенко**

ТЕРАФЛЕКС

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ ОСТЕОАРТРОЗУ




2-й КРОК
БАЗИСНА ТЕРАПІЯ
І ПРОФІЛАКТИКА ЗАГОСТРЕНЬ
(2-6 місяців та більше)

- Терафлекс по 3 капсули на добу

1-й КРОК
ВПРОДОВЖ
ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ

- Терафлекс Адванс по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі

ПОСИЛЕНИЙ
ЗНЕБОЛЮВАЛЬНИЙ
ЕФЕКТ





* 150 років. Наука в ім'я кращого життя.
 Реклама лікарського засобу. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA 7749/01/01 від 29.12.2012. № UA 4142/01/01 від 13.12.2010. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з інструкцією, що додається, та проконсультуйтеся із лікарем. Зберігайте в місцях, недоступних для дітей. Інформація для спеціалістів.

С. Чаттерджи, А. Шарма, К. Учино, Дж. Бионди-Зокай, Э. Лихштейн, Д. Мюкерджи

Ривароксабан и риск инфаркта миокарда:

данные метаанализа и последовательного анализа рандомизированных клинических исследований

У пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда (ИМ) отмечаются повышенные продукция тромбина и активность системы коагуляции даже через несколько месяцев после клинической стабилизации, что приводит к ишемическим осложнениям после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС). Ключевыми этапами патогенеза большинства таких осложнений являются агрегация тромбоцитов и образование тромба, при этом доказано, что назначение антитромбоцитарных или антикоагулянтных препаратов улучшает клинические исходы. Эти препараты обладают синергическим эффектом, поскольку имеют различные точки приложения и механизмы действия. Несмотря на то что стандартная двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и тиапиридином значительно снижает риск ишемических событий, ежегодная частота последних (включая инсульт, ИМ и смерть) остается высокой и достигает 10%.

Учитывая высокую частоту ишемических осложнений даже на фоне стандартной терапии, к последней было предложено добавлять антикоагулянт. Несмотря на обнадеживающие предварительные результаты, последующее наблюдение за пациентами, получающими тройную терапию с включением варфарина, выявило повышенную частоту кровотечений, что нивелировало клинические преимущества. Таким образом, поиск более эффективных подходов к антикоагуляции при ОКС продолжается.

Недавно в клиническую практику были внедрены новые пероральные антикоагулянты — прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха. Дабигатран — первый прямой ингибитор тромбина, изначально одобренный Европейским агентством по лекарственным препаратам (ЕМА) для профилактики венозной тромбоэмболии у ортопедических пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам, а позднее — Управлением по контролю за безопасностью продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) для профилактики инсульта и системной эмболии при неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) на основании результатов исследования RE-LY. Тем не менее в метаанализе, проведенном Uchino и Hernandez (2012), были получены указания на повышенный риск ОКС при использовании дабигатрана, что подняло вопрос о безопасности применения данного препарата.

Ривароксабан — пероральный ингибитор фактора Ха, отличающийся высокой биодоступностью. Антикоагулянтный эффект препарата является более стабильным и предсказуемым по сравнению с таковым варфарина, а однократный прием в сутки обеспечивает высокий комплаенс.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) у пациентов с неклапанной ФП ривароксабан как минимум не уступал варфарину в профилактике инсульта и системной тромбоэмболии и при этом обеспечивал сниженный риск фатальных кровотечений. В этом исследовании также было установлено, что терапия ривароксабаном ассоциировалась с тенденцией к более низкой частоте ИМ. В последующем в исследовании ATLAS ACS TIMI 51 (Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 51) также было продемонстрировано снижение кардиоваскулярной смертности и частоты ИМ при лечении ривароксабаном. При этом смертность снижалась наиболее значительно у пациентов, получавших более низкую дозу препарата. Ривароксабан показал высокую эффективность также в ряде крупных рандомизированных клинических исследований и рекомендуется для профилактики венозных тромбоэмболических событий у пациентов, которым проводятся большие ортопедические операции.

Цель настоящего метаанализа — провести систематическую оценку риска ИМ при использовании ривароксабана по различным клиническим показаниям и по сравнению с различными группами контроля.

Методы

В базах данных PubMed, EMBASE, CINAHL, Scopus, the Web of Science и Кокрановском реестре контролируемых клинических исследований (CENTRAL) проведен поиск рандомизированных исследований, в которых оценивались эффективность и безопасность ривароксабана и сообщалась частота ИМ как вторичная конечная точка.

Результаты

Поиск в базах данных выявил 73 исследования. После исключения повторяющихся результатов количество исследований сократилось до 55, из них 44 были исключены как нерелевантные. Оставшиеся 11 исследований были оценены на предмет соответствия критериям включения и исключения. В итоге в анализ вошли 9 исследований (ATLAS ACS TIMI 46, ATLAS ACS 2 TIMI 51, RECORD 1-4, ROCKET AF, EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE; общее количество пациентов — 53 827). Если в исследовании изучались несколько доз ривароксабана, анализировали частоту всех событий, ассоциированных со всеми дозами препарата. В 6 исследованиях ривароксабан сравнивался с эноксапаринем (как единственным антитромботическим препаратом или с последующим назначением варфарина), в 2 исследованиях — с плацебо и в 1 исследовании — с варфарином.

Для оценки методологического качества исследования использовали стандартные критерии для сообщения результатов рандомизированных клинических исследований (PRISMA). Все 9 исследований, включенных в анализ, характеризовались низкой вероятностью систематической ошибки.

Первичная конечная точка. Ривароксабан по сравнению с другими агентами статистически значимо ассоциировался со сниженным риском ИМ (ОР 0,82; 95% ДИ 0,72-0,94; $p=0,004$), при этом показатели ОР не были гетерогенными ($I^2=0\%$; $p=0,55$) (рис. 1). Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов, отсутствовала ($p=0,54$). Кумулятивный метаанализ, проведенный для оценки влияния посторонних значений, показал стабильную связь между терапией ривароксабаном и сниженным риском ИМ.

Вторичная конечная точка. Ривароксабан по сравнению с другими агентами статистически значимо ассоциировался со сниженным риском кардиоваскулярной смерти (ОР 0,84; 95% ДИ 0,72-0,97; $p=0,02$). Показатели риска не были гетерогенными ($I^2=0\%$; $p=0,73$) (рис. 2).

Последовательный анализ. Кумулятивные z-кривые, вычисленные по традиционному методу границ и по методу итеративного логарифма, пересекли пробную

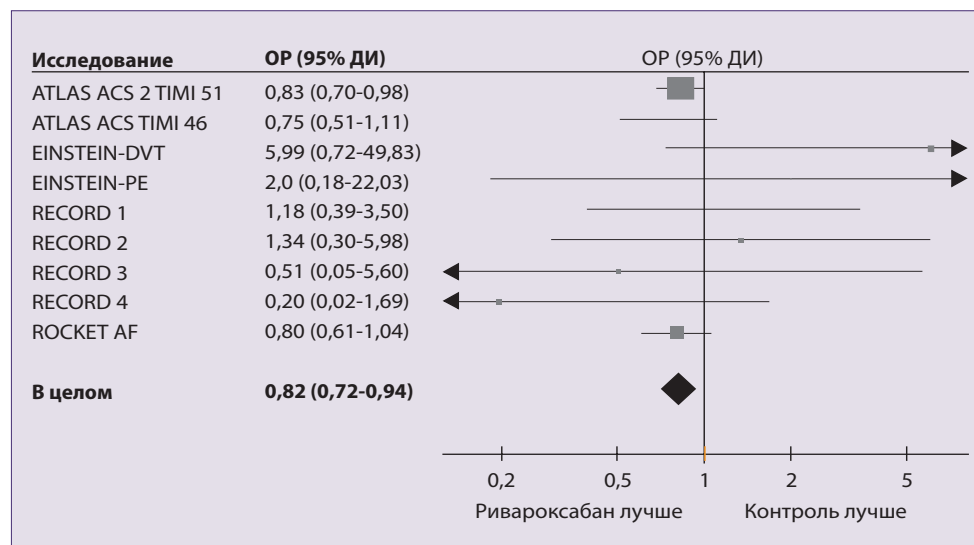


Рис. 1. Риск ИМ при лечении ривароксабаном

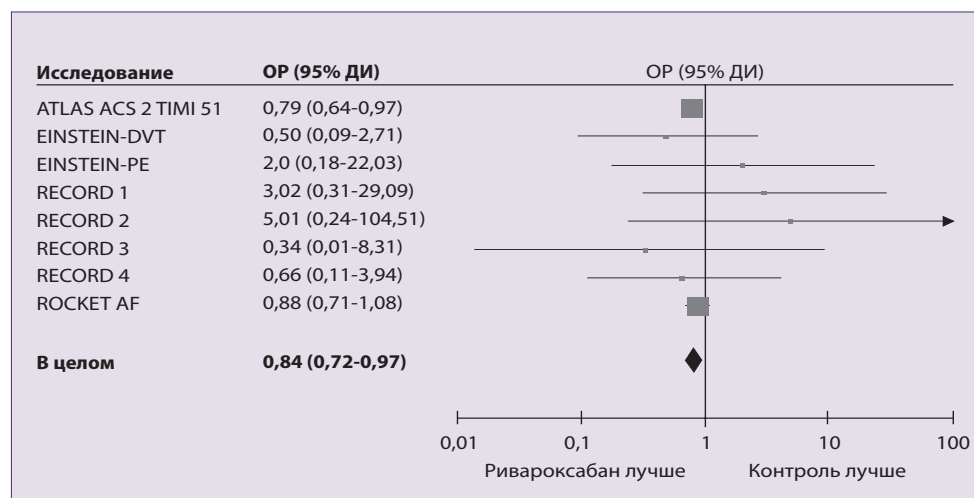


Рис. 2. Риск кардиоваскулярной смерти при лечении ривароксабаном

последовательную мониторинговую границу превосходства, что свидетельствует об убедительных доказательствах сниженного риска ИМ при лечении ривароксабаном по сравнению с соответствующим показателем в контроле. Этот результат согласуется с данными промежуточных анализов отдельных исследований.

Анализ, проведенный по методу границ, показал статистически значимое преимущество ривароксабана в отношении сниженного риска ИМ даже после исключения наиболее крупного исследования по ОКС.

После поправки на результат, полученный по методу итеративного логарифма, и включения данных исследования ATLAS ACS 2 TIMI 51 связь между терапией ривароксабаном и сниженной частотой ИМ сохранялась.

Обсуждение

Проведенный метаанализ выявил значительно более низкий риск ИМ и кардиоваскулярной смерти при использовании ривароксабана по широкому спектру показаний и при сравнении с различными препаратами, в частности с варфарином, эноксапаринем и плацебо. На этом основании ривароксабан выглядит особенно привлекательным для профилактики инсульта у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных событий.

Учитывая снижение относительного риска ИМ на 18%, ривароксабан может рассматриваться как предпочтительный препарат для профилактики инсульта у пациентов с ФП, имеющих высокий кардиоваскулярный риск.

Тем не менее преимущество ривароксабана необходимо подтвердить в высококачественных рандомизированных прямых сравнительных исследованиях с использованием препаратов того же класса с таким же механизмом действия, а также других новых пероральных антикоагулянтов.

Доказано, что ривароксабан снижает риск последующего ОКС после перенесенного события дозозависимо. Предположительно это достигается благодаря ингибирующему влиянию ривароксабана на фактор Ха, который инициирует финальный этап коагуляционного каскада и последующее образование тромбина, катализирующего дополнительные коагуляционно-обусловленные реакции и способствующего агрегации тромбоцитов. По сравнению с фармакологически активными молекулами с доказанными (аспирин, тиапиридины, эноксапарин) или постулируемыми (варфарин) преимуществами при ОКС ривароксабан всегда как минимум не уступал препарату сравнения в отношении кардиоваскулярной смертности и частоты ИМ.

! В то же время применение другого ингибитора фактора Ха — апиксабана, несмотря на статистически недостоверное снижение количества случаев ИМ и других ишемических конечных точек, суммарной клинической пользы в терапии ОКС не приносило. Это означает, что благоприятный эффект ривароксабана в отношении ИМ не следует переносить на весь класс ингибиторов фактора Ха.

На основании имеющихся данных для двух недавно одобренных пероральных антикоагулянтов можно говорить о том, что один из них (дабигатран), похоже, повышает риск ИМ, а другой (ривароксан) этот риск снижает. Очевидно, что риск и пользу антикоагулянтной терапии в целом следует оценивать с учетом риска ИМ.

Выводы

Результаты настоящего исследования указывают на то, что пероральный ингибитор фактора Ха ривароксан снижает риск ИМ и кардиоваскулярную смертность в широкой популяции пациентов по сравнению с клопидогрелем и аспирином (больные с ОКС) или варфарином (больные с ФП). Принятие решения в пользу назначения ривароксабана в этих популяциях должно основываться на данном протекторном эффекте с учетом потенциального риска кровотечений, при этом у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных событий ривароксан может рассматриваться как терапия выбора.

Список литературы находится в редакции.
Coron Artery Dis. 2013; 24 (8): 628-635.

Сокращенный перевод с англ. **Алексея Терещенко**

КОММЕНТАРИЙ СПЕЦИАЛИСТА

Сопредседатель Ассоциации аритмологов Украины, руководитель отдела нарушений ритма сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев:



— Комментируя результаты исследований в области профилактики тромботических осложнений у пациентов с ФП и ИМ, в первую очередь следует отметить, что, несмотря на появление новых антиагрегантов, назначение Аспирина остается классическим методом профилактики тромботических осложнений у пациентов с ФП на фоне ИБС, в том числе перенесших ИМ, которые относятся к категории высокого риска. Доказательная база эффективности Аспирина во вторичной профилактике ИМ включает исследование ISIS 2 (Second International Study of Infarct Survival) с участием 17 187 больных, в котором было убедительно показано, что назначение Аспирина в кишечнорастворимой оболочке в дозе 160 мг/сут в острой фазе ИМ увеличивает выживаемость этих пациентов уже через месяц терапии. В исследовании наблюдалось снижение общей смертности в течение 35 сут на 23%. На фоне комбинированного лечения стрептокиназой и Аспирином

смертность снизилась на 42% без увеличения риска геморрагических осложнений. В исследовании также наблюдали снижение частоты развития нефатальных инфарктов миокарда на 49% и частоты нефатальных инсультов — на 46%. Дальнейшее наблюдение за больными продемонстрировало сохранение в последующие годы увеличения выживаемости, достигнутого в первый месяц лечения. Важно отметить, что значительная часть клинических исследований, составивших доказательную базу эффективности Аспирина, в первичной и вторичной профилактике проводилась с использованием Аспирина в кишечнорастворимой оболочке, что существенно повышало безопасность длительной антитромбоцитарной терапии. Таким образом, с позиций доказательной медицины препаратом выбора для длительного антитромбоцитарного лечения является Аспирин Кардио в кишечнорастворимой оболочке, назначаемый в дозе 100 мг/сут (300 мг — в первые сутки/неделю).

Что касается антикоагулянтной терапии у постинфарктных пациентов с высоким риском ишемических осложнений, то доказательства эффективности перорального приема антикоагулянтов были получены в исследовании ATLAS-TIMI 51, в котором применяли ривароксан (Ксарелто). В ходе этого исследования установлено, что прием ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в дополнение к стандартному антитромбоцитарному лечению способствует достоверному снижению первичной конечной точки (суммы больших СС-событий, таких как СС-смерть, инфаркт миокарда и инсульт), а также значительному (на 34%) снижению относительного риска СС-смерти по сравнению с приемом только стандартной терапии без увеличения риска развития фатальных кровотечений.

Возможности, связанные с применением современных пероральных антикоагулянтов, особенно актуальны для больных с ФП и высоким риском развития инсульта, у которых применение таковых является основой антитромботического лечения, а Аспирин назначается в случае наличия противопоказаний или невозможности приема антикоагулянтов по другим причинам.

В то же время в клинической практике все чаще встречаются пациенты с сочетанием ишемической болезни сердца (в том числе — постинфарктных) и ФП, для которых крайне важно, чтобы назначаемый антикоагулянт эффективно снижал не только риск инсульта, но и ИМ. Анализ данных доказательной медицины показывает, что препаратом первого выбора для длительной антитромботической терапии таких больных является ривароксан.

В соответствии с новыми рекомендациями Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) по применению новых пероральных антикоагулянтов в клинической практике ривароксан (Ксарелто) назначается пациентам с неклапанной ФП в дозах 20 мг 1 раз в сутки и 15 мг 1 раз в сутки для больных со сниженной функцией почек (клиренс креатинина 30–49 мл/мин). Для пациентов с ФП, которые вынуждены принимать пероральные антикоагулянты длительно, крайне важным является возможность однократного приема препарата, что улучшает приверженность к терапии и делает профилактику ишемических осложнений удобной и результативной. Практические сценарии применения новых антикоагулянтов, опубликованные в сентябре 2013 года (Европейская Ассоциация сердечного ритма, EHRA, 2013), позволяют осуществить коррекцию лечения в особых клинических ситуациях — перед предстоящим оперативным лечением или при возникновении кровотечений.



Анонс

Інформаційне повідомлення 7 лютого 2014 року

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ ПРЕС-СЛУЖБА

вул. Герцена, 12, м. Київ, 04050, тел. (044) 489 39 81,
E-mail: amnu5@i.kiev.ua web: http://www.amnu.gov.ua

Випадок розродження жінки із синдромом Марфана, розшаруванням аорти

У п'ятницю, 31 січня, з адміністрацією Державної установи «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України» зв'язався головний позаштатний кардіолог Чернігівської області з проханням про допомогу: виникла загроза відразу двом життям. Вагітна жінка 23 років, що з дня на день очікувала народження свого довгоочікуваного малюка, відчувала різкий біль у грудях. Результати попереднього обстеження були несподіваними та шокующими як для лікарів, так і для молоді жінки: синдром Марфана — гостре розшарування аневризми аорти. Життя жінки та ще ненародженої дитини щомиті було під загрозою через ризик фатальної кровотечі.

Медиками Чернігівської міської лікарні було екстрено організовано транспортування жінки до реанімаційного відділення ДУ «Інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України».

За допомогою найсучасніших методів дослідження діагноз «розшарування аорти» було підтверджено. У зв'язку з вкрай високим ризиком для здоров'я та життя жінки і дитини вирішено провести розродження за ургентними показаннями.

Проводити розродження доручили найдосвідченішим спеціалістам відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», головному спеціалісту з акушерства та гінекології НАМН України, завідувачій відділенням, професору Ю.В. Давидовій, головному науковому співробітнику, доктору медичних наук К.Г. Аapresовій.

За моделлю міжсекторальної взаємодії мультидисциплінарною командою у складі провідних фахівців із кардіохірургії, акушерської кардіології, кардіореанімації та інтенсивної терапії, керівництва обох науково-клінічних установ після повного клініко-лабораторного обстеження вирішено провести розродження шляхом кесаревого розтину з подальшим виконанням операції Bentell.

В умовах кардіохірургічної клініки було проведено кесарів розтин, унаслідок чого народилася жива, доношена дівчинка, вагою 3500 г, зростом 52 см. Кровотрата спостерігалася мінімальна для даного виду оперативного втручання. Операція виконувалася під постійним ультразвуковим контролем стану аорти.

Ураховуючи 50% вірогідність успадкування даної патології, одразу після народження дитину оглянули спеціалісти з дитячої кардіології, при цьому виключили наявність ознак проявів синдрому Марфана в структурах серця.

Ранній післяопераційний період відбувався без ускладнень.

Буквально за два дні після відновлення організму породіллі професор Леонід Лукич Ситар із командою лікарів провели унікальну операцію: заміну ушкодженого аортального клапана та аорти на протез. Операція проводилася з реверсною перфузією головного мозку та повною зупинкою кровообігу під час операції.

8 годин бригада найкращих спеціалістів-кардіохірургів боролася за життя молоді мами. І вони здобули перемогу.

Довідково:

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України» є головним науковим, лікувальним і навчальним центром у галузі серцево-судинної хірургії в Україні. Щорічно в інституті проводиться понад 5500 складних хірургічних втручань на серці — це близько 30% від загальної кількості складних оперативних втручань на серці та магістральних судинах, що проводяться в Україні.

Без перебільшення інститут як основоположник та науковий осередок галузі бере на себе найбільш складні випадки, від яких відмовляються в інших кардіохірургічних закладах через надзвичайну складність випадку та високий ризик хірургічного втручання. Своєї слави інститут досягнув за рахунок щоденної багаторічної праці фахівців, широкого впровадження в практичну діяльність сучасних наукових розробок. Це рутинна щоденна робота, якою зайнято понад 1000 співробітників інституту Амосова: лікарів, медичних сестер, санітарок та допоміжного персоналу.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», створена в 1929 р., є провідною науково-дослідною установою в державі у галузі охорони здоров'я матері і дитини.

До складу інституту входять 24 науково-дослідні підрозділи, 6 наукових лабораторій. Інститут нараховує 1100 співробітників. У клініках інституту працює 152 лікарів, з них 1 доктор наук, 37 кандидатів наук. Науковий потенціал інституту — це 195 наукових співробітників, серед них 51 доктор наук (1 академік НАМН України, 2 членкореспонденти НАМН України, 29 професорів), 100 кандидатів наук.

Щорічно в інституті отримують стаціонарну (близько 11 тис.) та амбулаторну (близько 20 тис.) допомогу жінки та діти з різних регіонів України.

А.В. Вершигора, В.А. Несукай, Центр екстренної медичинської допомоги і медицини катастроф г. Києва

Особенности догоспитальной тромболитической терапии в условиях мегаполиса

За последние 50 лет представления о патогенезе острого инфаркта миокарда (ОИМ) претерпели значительные изменения. Еще в 70-х годах прошлого столетия дискутировался вопрос о роли коронаротромбоза и спазма коронарных артерий в развитии ОИМ. Но уже тогда профессор А.И. Грицюк обращал внимание на состояние свертывающей и антисвертывающей системы крови у пациентов с ОИМ и упорной стенокардией [1].

В последующем использование коронарографии в первые часы ОИМ убедительно доказало роль тромбоза в закупорке инфарктзависимой коронарной артерии при ОИМ с подъемом сегмента ST, или сокращенно STEMI (ST Elevation Myocardial Infarction). И консенсус экспертов Европейского общества кардиологов дает следующее определение ОИМ 1 типа: спонтанный инфаркт миокарда, возникший вследствие разрыва, растрескивания, расслоения, эрозии атеросклеротической бляшки с образованием внутрипросветного тромба в одной или более коронарной артерии, приводящего к снижению миокардиального кровотока или дистальной тромбоцитарной эмболии с последующим некрозом кардиомиоцитов. В основе может быть тяжелая ишемическая болезнь сердца (ИБС), но в отдельных случаях обструкция коронарной артерии отсутствует [11].

Исходя из этого и Европейское общество кардиологов (ESC), и Американская коллегия кардиологов совместно с Американской ассоциацией сердца (ACC/AHA) рекомендуют при STEMI открытие инфарктзависимой коронарной артерии в максимально короткий промежуток времени от развития ОИМ. При этом предпочтение отдается чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) [9, 10].

В рекомендациях указывается, что время от первичных симптомов до

проведения ЧКВ не должно превышать 120 мин, в противном случае предпочтительнее тромболитическая терапия (ТЛТ) (рис. 1).

Однако в условиях Украины на этот показатель в значительной мере влияет и время от момента заболевания до обращения пациента за медицинской помощью. По нашим данным, это время является основной составляющей частью поздней госпитализации больных ОИМ и нередко играет решающую роль в выборе тактики ведения пациентов с STEMI [8].

В условиях нашей страны на выбор тактики влияют также наличие на данной территории кардиологических центров, имеющих в своем распоряжении катетеризационные лаборатории, и режим их функционирования. Если такой центр работает только в дневное время, то понятно, что для значительной части больных со STEMI выбор будет сделан в пользу ТЛТ.

Также на выбор метода лечения влияет и организационный фактор. В 2013 г. так и не вышел ожидаемый приказ Министерства здравоохранения Украины, который законодательно закрепил бы унифицированный протокол ведения пациентов с ОИМ.

Свою лепту при выборе терапии вносит и различная ведомственная принадлежность медицинских учреждений. Если кардиологический центр находится в подчинении Академии медицинских

наук Украины или Кабинета Министров, или Министерства внутренних дел, а работник центра экстренной медицинской помощи — в подчинении городского отдела здравоохранения (или Департамента здравоохранения городской государственной администрации), то сложно создать единый документ, который бы на законодательном уровне решал вопросы госпитализации пациентов с ОИМ.

Еще один фактор, влияющий на выбор тактики, это загруженность дорог автомобильным транспортом. По нашим данным, время от момента обращения за медицинской помощью больного ОИМ до госпитализации в 2009 году в г. Киеве составило 133±99 мин. Исследования, проведенные в городах Киеве, Днепродзержинске, Днепрпетровске, показали, что чем крупнее мегаполис, тем больше времени тратится на транспортировку пациента с ОИМ в стационар [6].

Таким образом, вопрос ТЛТ на догоспитальном этапе не теряет своей актуальности и в условиях мегаполиса, где имеются центры, располагающие катетеризационными лабораториями.

В пользу проведения ТЛТ при невозможности проведения экстренной ЧКВ свидетельствует и одинаковая, по данным исследования FAST-MI, смертность у больных ОИМ, которым проводилось первичное ЧКВ или ТЛТ с отсроченным ЧКВ [5].

По данным Центра экстренной медицинской помощи и медицины катастроф г. Киева, который, являясь преемником Киевской городской станции скорой медицинской помощи, начал функционировать с 1 января 2014 г., за период с 2007 по 2013 год специализированными кардиологическими реанимационными бригадами (СКРБ) скорой медицинской помощи была проведена ТЛТ на догоспитальном этапе 299 пациентам с ОИМ. Количество больных ОИМ, которым была проведена ТЛТ на догоспитальном этапе (по годам), и вид используемого тромболитического препарата приведены в таблице 1.

С началом проведения ТЛТ на догоспитальном этапе в г. Киеве эффективность системной ТЛТ с использованием стрептокиназы составила 53%, что согласуется с данными литературы. При этом в первую очередь учитывалось снижение сегмента ST, даже если оно наступало до 180-й минуты от момента проведения ТЛТ. Это связано с тем, что реальное время действия тромболитического препарата оказалось несколько большим [4].

Невозможность постоянного качественного контроля сердечного ритма во время транспортировки пациента в стационар (особенно во время переноса



А.В. Вершигора



В.А. Несукай



больного из квартиры в салон санитарного автомобиля и непосредственно в автомобиле во время движения) не позволила выявить истинное количество нарушений ритма, которое также является маркером реперфузии.

В то же время отсутствие резольции сегмента ST как маркера открытия инфарктзависимой коронарной артерии почти у половины пациентов с ОИМ заставляло искать другие пути решения этой проблемы. Одним из них стала возможность закупить за счет субвенции тенектеплазы.

В инструкции по использованию препарата, утвержденной МЗ Украины, указано, что в крупномасштабном исследовании ASSENT 2 с участием примерно 17 тыс. пациентов терапевтический эффект тенектеплазы, учитывая снижение смертности, эквивалентен терапевтическому эффекту альтеплазы (6,2% для обоих видов терапии за 30-дневный период), но использование тенектеплазы связано со значительно более низкой частотой возникновения невнутричерепных кровотечений (26,4% по сравнению с 28,9%, $p=0,0003$) [2].

Анализ эффективности ТЛТ с применением тенектеплазы, проведенный на догоспитальном этапе СКРБ в г. Киеве в 2012 году (эффективность ТЛТ определялась по резольции сегмента ST), показал, что догоспитальная ТЛТ с использованием этого препарата эффективна в 47,8% случаев. Это несколько ниже данных, приведенных в литературе (58%) [3].

Поиск причин показал, что оснащение всех бригад скорой медицинской помощи Киевской городской станции скорой медицинской помощи (как врачебных, так и фельдшерских) ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелем и прямыми антикоагулянтами (нефракционированным гепарином, эноксапарином и фондапаринуксом), несмотря на предварительную теоретическую подготовку, привело на практике (из-за боязни кровотечений) к недостаточной терапии (рис. 2).

Конечно, врачами СКРБ не допускалось столько ошибок в адьювантной терапии. Тем не менее анализ ТЛТ за два месяца свидетельствует, что боязнь возникновения кровотечений у больных приводит к подспудному желанию врачей не допустить такие явления на догоспитальном этапе любой ценой и, в результате, к использованию неоптимальных

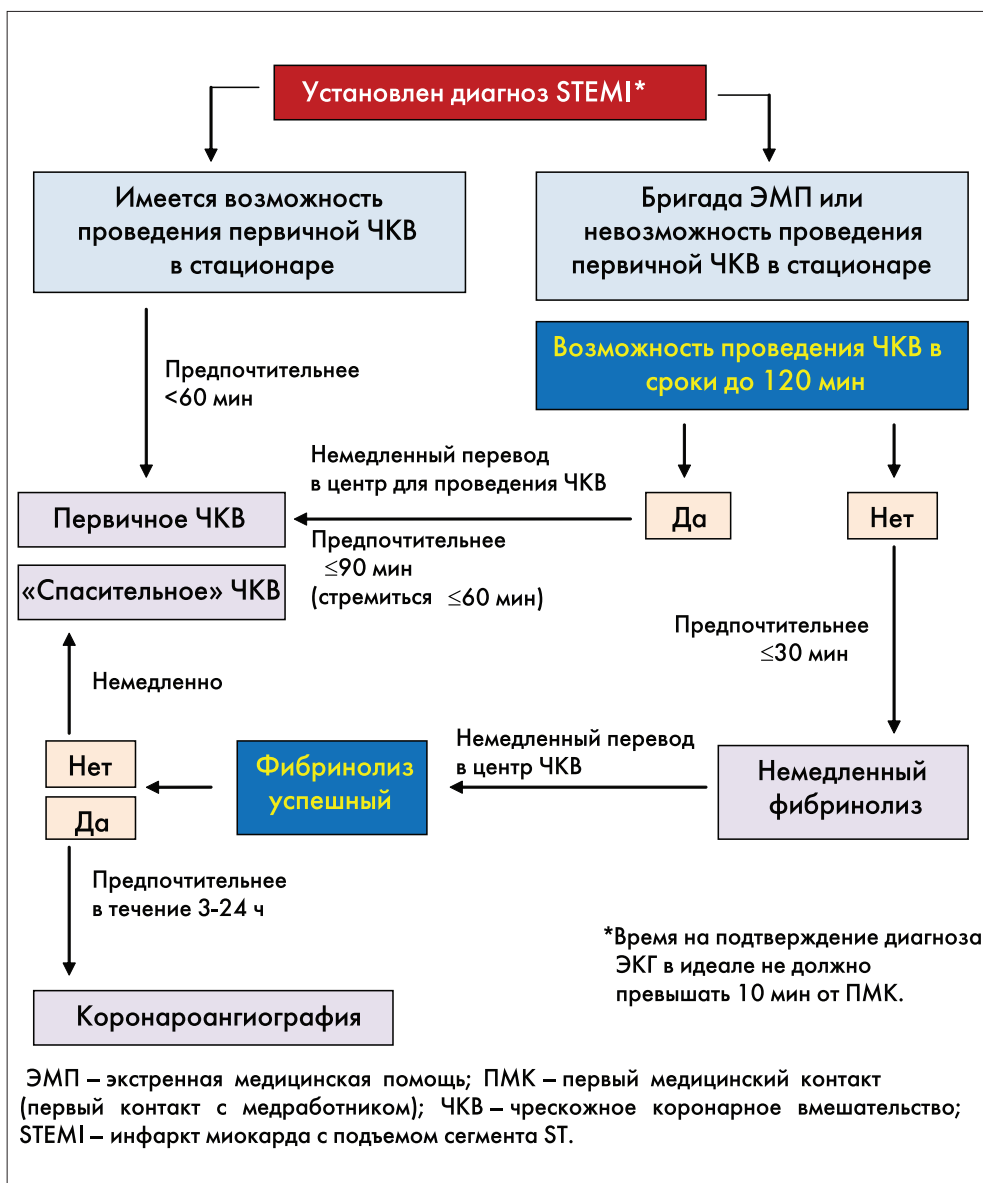


Рис. 1. Тактика догоспитального и стационарного этапа при диагностике ОИМ с подъемом сегмента ST

Таблица 1. Количество пациентов с ОИМ, которым проведена ТЛТ на догоспитальном этапе СКРБ в г. Киеве

Год	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Количество ТЛТ	5	44	21	26	39	60	100
– в т.ч. стрептокиназой	3	42	14	26	36	31	7
– в т.ч. альтеплазой	–	1	–	–	1	–	–
– в т.ч. тенектеплазой	2	1	7	–	2	29	93

Назначение на догоспитальном этапе больным с ОИМ ацетилсалициловой кислоты, клопидогреля и прямых антикоагулянтов

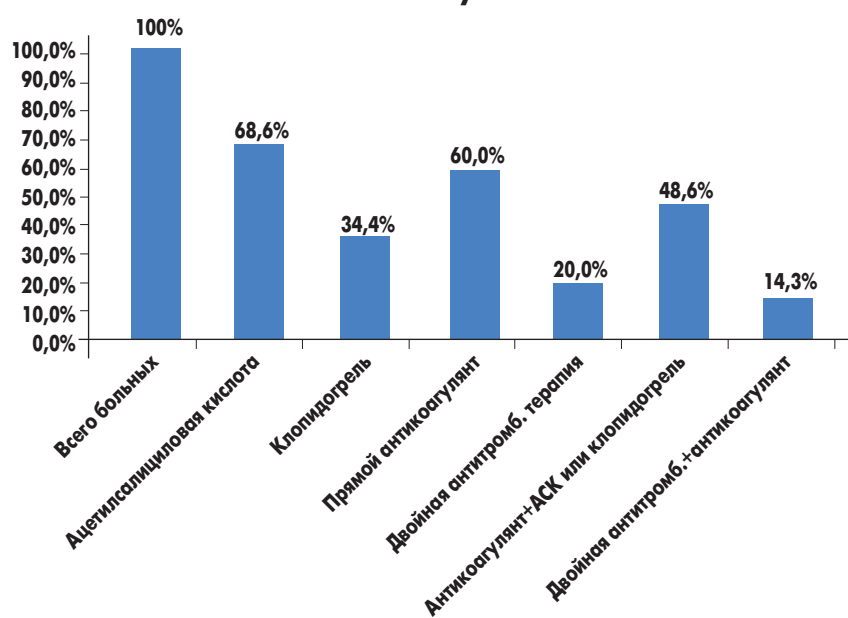


Рис. 2. Догоспитальная терапия пациентов с ОИМ непосредственно после оснащения бригад скорой медицинской помощи г. Киева ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелем и прямыми антикоагулянтами

Таблица 2. Аджунантная терапия при системной ТЛТ на догоспитальном этапе

Возраст (лет)	ТЛТ	Гепарин	Энокса-парин	Фондапаринукс	Ацетилсалициловая кислота	Клопидогрель
74	Стрептокиназа			2,5 мг	1000 мг	300 мг
59	Тенектеплаза	4000 ЕД			300 мг	300 мг
66	Тенектеплаза	5000 ЕД		2,5 мг	500 мг	300 мг
40	Тенектеплаза	4000 ЕД			300 мг	300 мг
49	Тенектеплаза		0,8 мл		1000 мг	300 мг
60	Тенектеплаза			2,5 мг	325 мг	300 мг
74	Стрептокиназа			2,5 мг	1000 мг	300 мг
58	Тенектеплаза	5000 ЕД			320 мг	300 мг
67	Тенектеплаза				500 мг	
57	Тенектеплаза	5000 ЕД			500 мг	300 мг
51	Тенектеплаза	4000 ЕД			325 мг	300 мг
62	Тенектеплаза	5000 ЕД			500 мг	
48	Тенектеплаза	5000 ЕД			1000 мг	300 мг
36	Тенектеплаза	10000 ЕД			1000 мг	300 мг
59	Тенектеплаза	5000 ЕД			300 мг	300 мг
48	Тенектеплаза			2,5 мг	300 мг	300 мг
47	Тенектеплаза	5000 ЕД			325 мг	300 мг
49	Тенектеплаза	4000 ЕД		2,5 мг	1000 мг	300 мг
71	Тенектеплаза				500 мг	150 мг
82	Тенектеплаза			2,5 мг	1000 мг	300 мг
61	Тенектеплаза	4000 ЕД			100 мг	300 мг

комбинаций лекарственных препаратов (табл. 2).

Таким образом, у четырех пациентов с ОИМ (19,0% случаев) тенектеплаза нерационально сочеталась с фондапаринуксом, одному больному (4,7%) на догоспитальном этапе не были назначены прямые антикоагулянты, у другого пациента применялась завышенная доза нефракционированного гепарина и еще одному больному назначен клопидогрель в нагрузочной дозе 300 мг без учета возраста. Указанные ошибки допускались молодыми врачами.

С целью устранения этих ошибок проводились лекции, семинарские занятия, индивидуальная работа с каждым медицинским работником, а в ряде случаев и наложение дисциплинарных взысканий. Однако наиболее действенным методом оказалось требование в письменном виде дать объяснение проведенному лечению. Это не только акцентировало внимание врача на допущенной ошибке, но и заставляло самостоятельно обращаться к специальной медицинской литературе, что повышало эффект обучения.

Благодаря принятым мерам в течение одного месяца удалось добиться того, что ошибки в выборе препарата и его дозы стали регистрироваться менее чем в 5% случаев.

К сожалению, остается еще одна ошибка, не зависящая от медицинского персонала. Это выбор дозы тенектеплазы для конкретного пациента. Далеко не все больные ОИМ знают свой вес. Поэтому в ряде случаев его оценивают приблизительно. А учитывая вполне оправданную боязнь осложнений, при приблизительной оценке веса пациента медицинский работник чаще склоняется в сторону его уменьшения, что тоже отражается на эффективности догоспитальной ТЛТ.

Из 299 больных ОИМ, которым ТЛТ была проведена на догоспитальном этапе, в стационары города был госпитализирован 291 человек (97,3%). Умерли в присутствии бригад скорой медицинской помощи 6 (2,0%) пациентов с ОИМ. Причиной смерти был кардиогенный шок. В двух случаях больные после проведения успешной системной ТЛТ и купирования болевого синдрома

категорически отказались от госпитализации и были переданы под наблюдение врачей поликлиники. Эти казуистические случаи объясняются тем, что врачи СКРБ, доводя до пациентов с ОИМ информацию о необходимости проведения ТЛТ на догоспитальном этапе, не допускали мысли о возможном отказе от последующей госпитализации и, получая согласие на проведение ТЛТ, не акцентировали внимание больного на обязательном продолжении лечения и наблюдения в условиях стационара.

Благодаря проведенной работе в 2013 г. эффективность открытия инфарктзависимой коронарной артерии при догоспитальной ТЛТ, проведенной СКРБ в г. Киеве и оцененная по резолюции сегмента ST, составила 58,0%.

Таким образом, догоспитальная ТЛТ в Украине в условиях мегаполиса должна оставаться в арсенале бригад экстренной (скорой) медицинской помощи.

В то же время невозможность на месте вызова посоветоваться с более опытным коллегой требует более тщательного отбора и подготовки врачей, которые будут проводить ТЛТ.

Улучшить этот процесс может оснащение всех бригад экстренной (скорой) медицинской помощи и бригад пунктов неотложной медицинской помощи электрокардиографами с функцией надежной и быстрой передачи кардиосигналов в консультативный кардиологический центр, работающий круглосуточно. Опытный врач-кардиолог такого центра не только поможет в правильной интерпретации ЭКГ, но и подскажет оптимальную тактику в каждом конкретном случае.

Литература

- Грицюк А.И., Гватуа Н.А., Следзевская И.К. Инфаркт миокарда. Киев, «Здоров'я», 1979.
- Державний формуляр лікарських засобів. Випуск п'ятий. Київ, 2013.

- Догоспитальная тромболитическая терапия тенектеплазой у пациентов с инфарктом миокарда / Е.Г. Фокина, В.Г. Грачев, А.А. Липченко, И.В. Холкин, А.В. Бушуев, С.В. Козлов. Медицинское объединение «Новая больница», г. Екатеринбург, Муниципальное учреждение «Станция скорой медицинской помощи им. В.Ф. Капиноса», г. Екатеринбург, Россия // Медицина неотложных состояний. — 2012. — № 3 (42). <http://www.mif-ua.com/archive/article/29444>
- Досвід догоспітального застосування стрептокінази в умовах спеціалізованих бригад швидкої медичної допомоги / А.В. Вершигора, М. Зундер, В.А. Несукай, М.Н. Долженко. Київська міська станція швидкої медичної допомоги та медицини катастроф; Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ // «Здоров'я України», тематичний номер «Кардіологія». — 2009. — № 1 (14).
- Остается ли ниша для тромболитической терапии при доступности первичной коронарной ангиопластики? Данные французского регистра инфаркта миокарда FAST-MI. Medicus Amicus, <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=2x2185x1>
- Открытое сравнительное исследование эффективности/безопасности тромболитической терапии фармакиназой на госпитальном этапе / Е.А. Коваль // «Здоров'я України», тематичний номер «Кардіологія». — 2010 р., с. 55-56.
- Сравнение эффективности стрептокиназы при болюсном и капельном введении у больных инфарктом миокарда / А.Л. Крылов, В.А. Марков, И.В. Максимов, В.А. Шиканков, А.Н. Репин, Е.В. Вышков, Р.С. Карпов, Е.В. Панфилова. Дальневосточный государственный медицинский университет // «Кардиология». — 2002. — № 9, с. 26-29.
- Чинники затримки звернення хворих з гострим інфарктом міокарда за медичною допомогою / М.М. Долженко, В.А. Несукай, І.Г. Урузбаєва, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, МОЗ України, Київська міська станція швидкої медичної допомоги та медицини катастроф // «Здоров'я України». — 2010. — № 5 (234), с. 27.
- 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, Circulation // Journal of the American College of Cardiology, Volume 61, Issue 4, January 2013, <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1486115>
- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. ESC Guidelines // European Heart Journal. — 2012. — № 33, 2569-2619.
- Third universal definition of myocardial infarction. Expert consensus document // European Heart Journal — 2012. — № 33, 2551-2567.



КАФЕДРА НЕФРОЛОГІЇ ТА НИРКОЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ
НМАПО ім. ШУПИКА ПІД ЕГІДОЮ МОЗ УКРАЇНИ

ВСЕСВІТНІЙ ДЕНЬ НИРКИ 2014
НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
«ВІКОВИЙ АСПЕКТ ТА НИРКИ»
14.03.2014

Запрошуємо лікарів
загальної практики сімейної медицини,
а також терапевтів, педіатрів, нефрологів,
ендокринологів, кардіологів, геронтологів,
урологів, студентів, аспірантів та наукових
співробітників медичних установ.

Обов'язкова попередня реєстрація за телефоном **+38 050 338 89 80**
або по e-mail: **mice@arena-cs.com.ua**
Участь для зареєстрованих лікарів БЕЗКОШТОВНА!

м. Київ, вул. Дорогожицька, 9
НМАПО ім. Шупика

СРІБНИЙ СПОНСОР

ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР

Українська Національна
Діалізна Асоціація

будьте здорові!

портал о здоров'я

Місцеві люди. Українське здоров'я.

Здоров'я України

знайте більше

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСЛАВСЬКИЙ
Іздателський дом

Выбор статина в лечении пациентов высокого сердечно-сосудистого риска: побеждает сильнейший

Доказательная база и место розувастатина

Высокие уровни инвалидности и смертности, связанные с широкой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), являются сегодня актуальной проблемой для всех стран, независимо от уровня экономического развития. В основе патогенеза большинства ССЗ лежит прогрессирование системного атеросклеротического процесса, поэтому современные популяционные стратегии, направленные на снижение уровней сердечно-сосудистой (СС) заболеваемости и смертности, основаны на методах медикаментозной и немедикаментозной коррекции факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза.

СС-профилактика является междисциплинарной проблемой — больные с высоким риском развития как первичных, так и повторных СС-осложнений приходят на прием не только к кардиологам, но и неврологам, эндокринологам, семейным врачам. Задача специалиста — постараться оценить СС-риск у пациента на первых этапах ведения, дать рекомендации по модификации образа жизни и при необходимости назначить медикаментозную терапию, направленную на коррекцию имеющихся факторов риска.

Одним из наиболее часто встречающихся факторов СС-риска является дислипидемия. По данным различных популяционных исследований, распространенность дислипидемии в общей популяции составляет 60% и более. Большое внимание сегодня уделяется гиперхолестеринемии — в украинской популяции ее распространенность составляет почти 70% среди лиц в возрасте 30–69 лет (В.Н. Коваленко, В.Н. Корнацкий, 2013).

Современное понимание важности влияния на гиперхолестеринемиию как одно из важнейших патогенетических звеньев атеросклероза отражено во всех международных рекомендациях последних лет по ведению больных высокого и очень высокого СС-риска: с острым коронарным синдромом (ОКС), ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом (СД) 2 типа, хронической болезнью почек (ХБП).

В рекомендациях 2013 г. по лечению стабильной ИБС Европейского общества кардиологов (ESC) указывается, что статины в качестве гиполипидемической терапии необходимо назначать всем пациентам с ИБС при условии их нормальной переносимости. Особо подчеркивается, что эти препараты должны назначаться в средних и высоких дозах. В руководстве также есть указание на то, что лечение высокими дозами статинов может быть рассмотрено перед выполнением чрескожного коронарного вмешательства у стабильных пациентов с ИБС в связи с получением доказательств эффективности данной стратегии в снижении частоты перипроцедурального инфаркта миокарда.

Статины в высоких дозах также входят в схему терапии больных ОКС как препараты, влияющие на ближайшие и отдаленные исходы этого заболевания (ESC, 2012). Наличие

СД 2 типа и/или ХБП в соответствии с европейскими рекомендациями по лечению, диагностике и профилактике дислипидемий (ESC, 2011, 2012) является показанием к назначению статинов. Согласно этим рекомендациям пациенты с установленным ССЗ, СД 2 типа, СД 1 типа с микроальбуминурией, как минимум с одним выраженным фактором риска (уровнем общего холестерина (ОХС) ≥ 8 ммоль/л и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ≥ 6 ммоль/л, с артериальным давлением свыше 180/110 мм рт. ст.), хронической патологией почек классифицируются как больные с высоким и очень высоким уровнем кардиоваскулярного риска и требуют назначения гиполипидемической терапии, центральное место в которой занимают статины. Этот стандарт сохранен и в украинских рекомендациях по лечению пациентов вышеперечисленных категорий, которые разрабатывались на основе европейских руководств и были адаптированы к реалиям нашей страны.

Например, ключевая роль гиполипидемической терапии в лечении СД 2 типа подчеркивается в национальных рекомендациях по ведению больных с этим заболеванием — «Унифицированном клиническом протоколе первичной и вторичной (специализированной) медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом 2 типа» (2012 г.). В этом документе на первом месте среди обязательных действий врача, направленных на предупреждение СС-осложнений у больных СД 2 типа, находится контроль липидного профиля и назначение статинов.

В новом унифицированном клиническом протоколе первичной, экстренной и вторичной помощи при артериальной гипертензии, АГ (2012), указывается на то, что все пациенты с АГ с установленными ССЗ или СД 2 типа относятся к категории высокого СС-риска и должны получать терапию статинами, направленную на снижение уровня ОХС и ХС ЛПНП до целевых и более низких значений (если это возможно) независимо от исходного уровня указанных показателей.

Главной терапевтической целью при назначении гиполипидемического лечения является ХС ЛПНП — целевым уровнем этого показателя у больных высокого и очень высокого риска являются значения $< 1,8$ ммоль/л или его снижение на 50%, если

достигнут указанных значений не удастся (ESC, 2011).

В недавнем метаанализе (СТТ, Lancet, 2010) было показано, что снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль на фоне терапии статинами способствует снижению общей смертности на 10%, СС-смертности — на 20%, инсультов — почти на 4%.

В рекомендациях ESC по лечению дислипидемии подчеркивается, что достигнуть необходимого снижения ХС ЛПНП возможно при использовании статинов в максимально рекомендованных или максимально переносимых дозах.

При этом предпочтение следует отдавать препаратам с наиболее выраженным гиполипидемическим действием. Согласно результатам метаанализа Weng et al. (2010) к таким препаратам относятся аторвастатин и розувастатин.

Таким образом, проведение гиполипидемической терапии рассматривается сегодня как общепринятый стандарт ведения пациентов высокого и очень высокого СС-риска, а статины являются препаратами первой линии лечения.

Именно для статинов, в отличие от других гиполипидемических препаратов, является доказанной эффективностью в снижении общей и СС-смертности и способность влиять на темпы прогрессирования атеросклеротического процесса.

Большой интерес представляют исследования, результаты которых свидетельствуют о том, что улучшение прогноза больных высокого риска на фоне применения статинов наблюдается независимо от исходного уровня липидов крови. Так, в исследовании E. Nakano et al. (2013) показано, что статины способствуют снижению частоты СС-событий у пациентов с ИБС и очень низким уровнем ХС ЛПНП.

Уже в первых исследованиях в области лечения ОКС (MIRACLE, PROVE IT-TIMI 22) было показано, что применение статинов позитивно влияет на клиническое течение заболевания и частоту осложнений после события у больных с высоким и низким уровнем липидов. Эти данные были подтверждены и в ходе дальнейших исследований, посвященных ведению пациентов с ОКС с использованием как консервативной, так и

инвазивной стратегии. Полученные результаты стали основанием для того, чтобы рекомендовать проведение интенсивной статинотерапии уже на ранних стадиях развития ОКС независимо от исходных значений ХС и ХС ЛПНП. Согласно современным международным рекомендациям больным с ОКС показана ранняя активная статинотерапия (в 1-е сутки развития ОКС) с интенсивным наращиванием дозы (или без ее титрования) для достижения максимально быстрого и выраженного гиполипидемического эффекта (целевой уровень ХС ЛПНП — $< 1,8$ ммоль/л).

Роль статинов во вторичной СС-профилактике сегодня не оспаривается, а вопросы о применении этих препаратов в первичной профилактике СС-осложнений продолжают обсуждаться. К настоящему времени накоплены данные, которые свидетельствуют о том, что в определенных ситуациях статины могут сыграть важную роль в первичной профилактике у пациентов без СС-осложнений в анамнезе.

Примером может служить исследование ASCOT-LLA с участием больных АГ высокого риска, которое было остановлено досрочно через 3,3 года по причине статистически значимого снижения количества СС-событий в двух группах пациентов, получавших статин и антигипертензивные препараты, по сравнению с двумя группами участников, принимавших антигипертензивное лечение и плацебо.

Показательны также результаты исследования JUPITER, в котором изучали эффекты розувастатина у практически здоровых лиц без основных факторов риска и с нормальными значениями ХС ЛПНП, но с повышенным уровнем С-реактивного белка. В этом исследовании прием розувастатина в дозе 20 мг/сут обеспечил снижение риска инфаркта миокарда, инсульта, смерти от СС-причин на 47%, реваскуляризации или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии на 47%, инсульта на 48% и смерти от любых причин на 20%. Субанализ исследования JUPITER продемонстрировал эффективность розувастатина в снижении риска развития тромбоза легочной артерии (на 43%) и тромбоза глубоких вен (на 54%).

Розувастатин — препарат, для которого получено большое количество интересных данных у пациентов разных категорий, в том числе — с наиболее высоким СС-риском. Применение розувастатина в максимальной дозе у больных ОКС в сочетании с ранней инвазивной стратегией лечения способствовало улучшению исходов после вмешательства на протяжении 12 мес (К.Н. Yun et al., 2009). У пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, назначение розувастатина в дозе 40 мг/сут в течение недели до

операции способствовало снижению частоты послеоперационных кардиальных осложнений и улучшению ближайших и отдаленных исходов (V.A. Mannacio, 2008). В исследовании K. Otagiri, H. Tsutsui и соавт. показана эффективность раннего и длительного (6 мес) применения розувастатина в дозе 40 мг у больных с ОКС в отношении снижения объема липидного ядра атеросклеротической бляшки.

В исследовании YELLOW у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий после стентирования с неполной реваскуляризацией и сохраняющимся гемодинамически значимым стенозом артерий терапия розувастатином в максимальной дозе 40 мг/сут приводила к снижению индекса нагрузки атеромы липидным ядром на 33% (оценку осуществляли с помощью инфракрасной спектроскопии и внутрисосудистого ультразвукового исследования) уже через 6-8 нед лечения.

Таким образом, для розувастатина является доказанной способностью замедлять атеросклеротический процесс и стабилизировать атеросклеротическую бляшку, что, по мнению авторов исследований, и обуславливает улучшение прогноза пациентов с ОКС, для которых характерен высокий риск дестабилизации бляшек в любом сосудистом бассейне после перенесенного события.

Что касается выраженности гиполипидемического эффекта розувастатина, то и в этом отношении он обладает преимуществом перед другими препаратами этой группы, особенно в достаточно распространенных ситуациях, когда требуется снижение уровня ХС ЛПНП более чем на 50%.

Для розувастатина доказана способность снижать уровень ХС ЛПНП до 63% при использовании в максимальной дозе 40 мг/сут (A. Ols-son, McTaggart F., A. Raza, 2002). В исследовании этих же авторов было показано достоверное преимущество розувастатина перед аторвастатином (8,4%) в снижении ХС ЛПНП.

Большое внимание на современном этапе уделяется вопросам безопасности статинотерапии, поэтому наличие у розувастатина соответствующей доказательной базы является важным аргументом в пользу этого препарата. Наиболее обсуждаемыми проблемами являются риск развития миопатий и СД на фоне применения статинов. Следует отметить, что между препаратами данного класса существуют различия в отношении степени риска развития мышечной патологии. Так, в исследовании SEARCH отмечено увеличение риска развития миопатии при применении симвастатина у пациентов с полиморфизмом гена SLCO1B1, обуславливающим изменение фармакокинетических и фармакодинамических свойств статинов. В исследовании JUPITER при использовании розувастатина в дозе 20 мг/сут не было отмечено разницы в частоте развития миопатий между группами участников с полиморфизмом гена SLCO1B1 и без такового.

Эти данные свидетельствуют о том, что розувастатин является более безопасным препаратом при применении у пациентов с повышенным риском развития миопатий.

Что касается риска развития СД 2 типа, то в последнем метаанализе Sattar et al. (2012) было показано превосходство профилактического действия статинов в отношении риска развития ССЗ по сравнению с диабетогенным эффектом (16 против 12%). Эти данные подтверждены и результатами метаанализа D. Preiss (2012), в который были включены исследования с использованием высоких доз статинов.

Недавний анализ данных исследования JUPITER с использованием розувастатина, а также результаты исследования G. Watts и соавт. (2012) показали, что диабетогенное действие этого препарата не проявляется у пациентов без факторов риска развития СД 2 типа, а снижение СС-риска не зависит от наличия или отсутствия указанных факторов.

Таким образом, розувастатин является одним из наиболее эффективных и безопасных статинов для проведения длительной СС-профилактики у больных высокого и очень высокого риска в различных клинических ситуациях.

Для украинских врачей и пациентов важно наличие на украинском рынке качественного европейского генерического розувастатина по доступной цене (Розувастатин САНДОЗ®, Сандоз), производство которого осуществляется в Словении на заводе «Лек Фармацевтическая компания д.д.». Розувастатин САНДОЗ® производится в соответствии с европейскими стандартами высокого качества, которое обеспечивается полным замкнутым циклом производства (включая действующее вещество), что подтверждено наличием европейского GMP-сертификата.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



Розувастатин САНДОЗ®

РОЗУВАСТАТИН

ЖИТТЯ – ЦЕ ДАР, ЗБЕРЕЖИ ЙОГО

Відпускається за рецептом. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я. Лікарські засоби мають побічні реакції. Для докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування препарату. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за адресою/ телефоном: 03680, Київ, вул. Амосова, 12, БЦ «Горизонт Парк» (044) 495-28-66 www.sandoz.ua

SANDOZ
 a Novartis company

*РП UA/12605/01/01, UA/12605/01/02, UA/12605/01/03, 4-06-Р03-РЕЦ-0214

Рекомендации Европейского общества кардиологов по проведению кардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии (2013)

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ)

Продолжение. Начало в № 6, 2013 г.

Больные с фибрилляцией предсердий (ФП)

В настоящих Рекомендациях рассмотрены только случаи постоянной или длительно персистирующей ФП. Информация о прочих формах ФП (пароксизмальной и персистирующей) представлена в Рекомендациях ESC по ведению пациентов с ФП (2010) (A. Camm et al., 2010). Выделяют две принципиально разные клинические ситуации: 1) ФП на фоне среднетяжелой или тяжелой СН у больного с гемодинамическими показаниями для проведения СРТ; 2) СН или дисфункция ЛЖ у пациента с высокой ЧСС, требующей абляции АВ-соединения.

1. Больные с СН, широкими комплексами QRS и сниженной ФВ ЛЖ

В РКИ, которые включали только 200 пациентов с постоянной формой ФП (M. Brignole et al., 2011; C. Leclercq et al., 2002), не было получено сколько-нибудь убедительных доказательств эффективности СРТ у таких пациентов. Тем не менее, согласно Регистру европейской клинической практики, 23% больных, получающих СРТ, имеют ФП (K. Dickstein et al., 2009; A. Fein et al., 2010). Отличие пациентов с ФП от больных с синусовым ритмом состоит в нерегулярности и, как правило, более высокой частоте сердечного ритма. В некоторых случаях ФП дисфункция ЛЖ обусловлена тахикардиомиопатией; у других больных снижение сократимости миокарда является следствием длительно протекающей СН. Обе ситуации потенциально корригируемы. Для этого нужно контролировать ЧСС с помощью абляции АВ-соединения (N. Chatterjee et al., 2012; G. Kay et al., 1998; M. Wood et al., 2000). Следует также учесть, что по сравнению с больными, имеющими синусовый ритм, пациенты с ФП, которых включают в РКИ, старше, тяжесть их заболевания выше, а число сопутствующих заболеваний больше, что и объясняет наличие у них менее благоприятного прогноза. Эти отличия могут служить причиной разной эффективности СРТ у пациентов с ФП и синусовым ритмом (G. Upadhyay et al., 2008; S. Wilton et al., 2011). У больных с высоким риском внезапной смерти следует рассмотреть целесообразность установки ИКД.

СН, ширина комплекса QRS ≥ 120 мс и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ (рекомендация 1A и 1B)

Единственным проспективным РКИ, которое полностью посвящено изучению постоянной формы ФП при тяжелой СН, является исследование MUSTIC (C. Leclercq et al., 2002; C. Linde et al., 2002). ИТТ-анализ продемонстрировал неопределенные результаты. Однако последующий анализ, включавший только больных, у которых удельный вес бивентрикулярного ритма составлял $>85\%$, выявил небольшое, но статистически значимое улучшение функционального статуса через 6 мес и 1 год от начала терапии (C. Leclercq et al., 2002; C. Linde et al., 2002). В РКИ ARAF (M. Brignole et al.,

2011) показание для проведения СРТ приравнивали к показанию для выполнения абляции АВ-соединения. В подгруппах больных с низкой ФВ ЛЖ, СН III-IV ФК и шириной комплекса QRS ≥ 120 мс СРТ, во-первых, достоверно уменьшала частоту ПКТ, в том числе летальных случаев и госпитализаций, обусловленных СН, а во-вторых, способствовала обратному развитию ремоделирования ЛЖ. Аналогичные результаты были получены в РКИ PAVE (R. Doshi et al., 2005). Чтобы восполнить недостающие данные, было проведено несколько метаанализов, в которых сопоставляли эффективность СРТ при среднетяжелой и тяжелой СН в зависимости от сохранности синусового ритма (G. Upadhyay et al., 2008; S. Wilton et al., 2011; S. Wein et al., 2010). В целом эти исследования показали, что у больных с ФП выраженность положительной динамики ФВ ЛЖ была по меньшей мере такой же, как и у пациентов с синусовым ритмом, хотя снижение ФК СН, увеличение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой и улучшение КЖ оказались менее отчетливыми. Метаанализ S. Wilton и соавт. (2011) был выполнен на основе результатов 33 обсервационных исследований, включавших 7495 пациентов, из которых 22,5% имели ФП. В этой работе удалось показать, что при ФП общая смертность выше, чем на фоне синусового ритма (10,8 vs 7,1% соответственно в год, $p < 0,001$). Риск отсутствия «ответа» на СРТ также был больше у больных с ФП (34,5 vs 26,7%, $p < 0,01$). Наличие ФП ассоциировалось с менее отчетливой динамикой КЖ, дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой и КСО ЛЖ. В РКИ RAFT (A. Tang et al., 2010), в которое входили больные с СН II ФК, ФП регистрировали в 15% случаев. У пациентов с ФП СРТ в меньшей мере, чем у больных с синусовым ритмом, снижала частоту комбинированной конечной точки (смерть или госпитализация, обусловленные СН), хотя показатель взаимодействия был не достоверен. Во всех исследованиях сравнительная оценка осложнялась трудностью достижения адекватной бивентрикулярной стимуляции при ФП.

Действительно, основной детерминантой эффективности СРТ служит сохранение бивентрикулярной стимуляции. По данным крупных регистров, ее высокий ($\geq 99\%$) удельный вес является фактором, определяющим успешность СРТ, тогда как ФП способствует утрате бивентрикулярной стимуляции (B. Koplán et al., 2009; D. Hayes et al., 2011; A. Cheng et al., 2012). СРТ теряет свою эффективность, если за время наблюдения у пациента возникает ФП (S. Buck et al., 2008; M. Smit et al., 20). Отличительная черта больных с ФП состоит в том, что нерегулярный и частый желудочковый ритм препятствует адекватной бивентрикулярной стимуляции. Конкурирующий ритм ФП, вызывая спонтанные, сливные или псевдосливные сокращения, может снижать частоту истинных бивентрикулярных захватов. Обязателен тщательный анализ поверхностной ЭКГ. Также может быть

информативным холтеровское мониторирование ЭКГ, позволяющее оценить полноту бивентрикулярного захвата и исключить псевдосливные сокращения, которые иногда распознаются устройством как комплексы кардиостимулятора (G. Kamath et al., 2009). У большинства больных с ФП, не имеющих нарушений АВ-проводимости, обеспечить адекватную бивентрикулярную стимуляцию можно только посредством абляции предсердно-желудочкового соединения. Поэтому ряд исследователей считает необходимым проведение у таких пациентов рутинной абляции АВ-соединения. Важно подчеркнуть, что частота выполнения этой процедуры в разных исследованиях широко варьирует и составляет от 15% (J. Tolosana et al., 2008) до 100% (C. Leclercq et al., 2002). Вопрос о целесообразности проведения абляции АВ-соединения до сих пор остается предметом дискуссий, однако в большинстве исследований было показано, что данная процедура повышает эффективность СРТ (A. Ferreira et al., 2008; A. Ganesan et al., 2012; M. Gasparini et al., 2008; M. Gasparini et al., 2006; S. Molhoek et al., 2004). По результатам этих работ, у пациентов с ФП, которым абляцию АВ-соединения не выполняли, «ответ» на СРТ хуже, чем у больных с синусовым ритмом либо ФП и абляцией АВ-соединения. В широкомасштабном проспективном обсервационном исследовании (M. Gasparini et al., 2006), основанном на длительном наблюдении, было показано, что проведение СРТ на фоне абляции АВ-соединения улучшает сократимость ЛЖ, функциональный статус больного и его толерантность к физической нагрузке, причем в той же мере, в какой это наблюдается у пациентов с синусовым ритмом. Напротив, у тех больных, которым абляцию АВ-соединения не выполняли, результаты оказались менее благоприятными. Согласно выводам недавнего систематического обзора (A. Ganesan et al., 2012), сопоставлявшего эффекты СРТ в зависимости от наличия/отсутствия абляции АВ-соединения, выполнение этой процедуры существенно уменьшает общую смертность (ОР 0,42) и частоту сердечно-сосудистых событий (ОР 0,44), а также снижает ФК СН (ОР 0,52). В других работах (J. Tolosana et al., 2008; P. Delnoy et al., 2007; K. Khadjooi et al., 2008; M. Orlov et al., 2010) при синусовом ритме и ФП СРТ продемонстрировала сопоставимую эффективность. Эти результаты обосновывают целесообразность консервативной тактики, предусматривающей оптимизацию лекарственной терапии и такое программирование устройства для СРТ, которое обеспечивает как можно более высокий удельный вес желудочковой стимуляции. Абляцию АВ-соединения предлагается считать методом резерва для пациентов с ФП, у которых не удается адекватно контролировать частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Таким образом, рутинное выполнение абляции АВ-соединения у больных с ФП обеспечивает адекватную бивентрикулярную стимуляцию. Потенциальные

преимущества такого подхода нивелируются риском формирования зависимости от пейсмекера. Абляция АВ-соединения может быть выполнена к моменту имплантации устройства для СРТ. В других случаях ее проводят через несколько недель после имплантации, когда констатируют нормальное функционирование устройства и электрода.

Ввиду отсутствия крупных РКИ доказательная база недостаточна. Тем не менее большинство экспертов считает целесообразным проведение СРТ у пациентов с ФП по тем же показаниям, что и у больных с синусовым ритмом. Абляцию АВ-соединения следует выполнять при неполном ($<99\%$) бивентрикулярном захвате. Данные, касающиеся больных с СН II ФК, отсутствуют.

Эти сведения обосновывают смену класса соответствующих рекомендаций со IIb на IIa (Руководство Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с СН (J. McMurray et al., 2012). Полный бивентрикулярный захват (обеспечиваемый или лекарственной терапией, или абляцией АВ-соединения) в настоящее время считается стандартом качества ведения таких больных.

Некоторые эксперты высказывают озабоченность по поводу недостаточного объема доказательной базы клинической эффективности СРТ у пациентов с ФП. Они считают, что теории, согласно которой ведущим механизмом СРТ служит бивентрикулярная стимуляция, уделяют слишком много внимания. Между тем клиническая эффективность СРТ может объясняться не столько бивентрикулярной, сколько АВ-стимуляцией. Если это так, то при ФП СРТ должна быть неэффективна или во всяком случае менее эффективна, чем у больных с синусовым ритмом, поскольку в условиях ФП АВ-стимуляция невозможна. Ответ на вопрос, эффективна ли СРТ при ФП, будет способствовать более глубокому пониманию механизмов этого метода лечения.

2. Больные с неконтролируемой ЧСС, которым показано выполнение абляции АВ-соединения

Абляция АВ-соединения и постоянная стимуляция от верхушки правого желудочка обеспечивают при ФП высокоэффективный контроль ЧСС, регулирование желудочкового ответа и улучшение клинического статуса пациентов (N. Chatterjee et al., 2012; G. Kay et al., 1998; M. Wood et al., 2000; M. Brignole et al., 1997; M. Brignole et al., 1998; L. Chen et al., 2008). Однако у такого подхода существует и обратная сторона, поскольку у 50% больных индуцируется диссинхрония ЛЖ (L. Tops et al., 2006), которая, в свою очередь, ухудшает клиническое течение СН. СРТ может предупредить формирование диссинхронии ЛЖ, индуцируемой правожелудочковой стимуляцией. На этом основании СРТ считают перспективным методом, используемым у пациентов с тахисистолической формой ФП, которым была выполнена абляция АВ-соединения.

Показания к СРТ (рекомендация 2)

В РКИ PAVE (R. Doshi et al., 2005), OPSITE (M. Brignole et al., 2005) и AVAIL CLS/CRT (M. Orlov et al., 2010) было установлено, что у пациентов с ФП, абляцией АВ-соединения и различной степенью дисфункции ЛЖ СРТ по сравнению с правожелудочковой стимуляцией умеренно, но статистически достоверно улучшает КЖ, ФК СН и ФВ ЛЖ. Многоцентровое проспективное РКИ ARAF включало 186 больных, которым после абляции АВ-соединения было имплантировано устройство для СРТ или правожелудочковой стимуляции (M. Brignole et al., 2011). За время наблюдения медиана длительности которого составила 20 мес, СРТ достоверно снижала частоту ПКТ (смерть от СН + госпитализация, обусловленная СН либо ее декомпенсацией) на 63%. По сравнению с группой, в которой выполняли правожелудочковую стимуляцию, в группе СРТ частота хорошего «ответа» возрастала с 63 до 83% ($p<0,003$) (M. Brignole et al., 2012). Положительный эффект терапии наблюдали как у 46 пациентов (25% обследованных), имеющих показания к СРТ (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, III-IV ФК, ширина комплекса QRS ≥ 120), так и у тех 140 больных (75% обследованных), которые не отвечали критериям, приведенным в настоящих рекомендациях (при сопоставлении с правожелудочковой стимуляцией ОР для этих категорий пациентов составлял соответственно 0,32 и 0,41).

В небольших РКИ были получены доказательства того, что у тех больных со сниженной ФВ ЛЖ, которым для контроля ЧСС показана абляция АВ-соединения, СРТ обладает дополнительными преимуществами, в частности снижает вероятность госпитализации и улучшает КЖ. Однако, во-первых, эти РКИ имеют умеренное качество, а во-вторых, мнения экспертов по данному вопросу весьма разноречивы. Таким образом, необходимо проведение дополнительных РКИ.

Доказательства того, что у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ СРТ по своей клинической эффективности превосходит правожелудочковую стимуляцию, недостаточны.

В будущем следует провести крупные РКИ, которые позволили бы оценить влияние СРТ на частоту сердечно-сосудистых событий и смертность у больных с постоянной или длительно персистирующей ФП. В этих работах нужно изучить комбинацию СРТ не только с лекарственной терапией, но и с абляцией АВ-соединения (L. Hsu et al., 2004; M. Khan et al., 2008).

Показания к СРТ у больных с постоянной формой ФП представлены в таблице 1.

Больные с СН и показаниями к имплантации стандартного пейсмекера

Если у пациента, которому был имплантирован стандартный искусственный водитель ритма (ИВР), развилась СН, может возникнуть необходимость в замене пейсмекера, работающего в режиме VVI или DDD, на устройство для СРТ. Удельный вес таких больных достаточно высок и составляет, по данным различных регистров (C. Leclercq et al., 2007; K. Dickstein et al., 2009), 23-28% от общего количества лиц, получающих СРТ. Необходимость в первичной СРТ в связи с развитием брадикардии является предметом дискуссий. Для каждой из этих двух категорий пациентов следует разработать свои рекомендации, чего не было сделано в текущей версии руководства по СН (J. McMurray et al., 2012).

1. Пациенты, которые нуждаются в замене обычного ИВР или ИКД на устройство для СРТ

В предыдущих работах было отчетливо показано, что правожелудочковая апикальная стимуляция может оказать отрицательное влияние на структурно-функциональный статус миокарда (L. Tors et al., 2006; A. Auricchio et al., 2008). Более того, по данным различных РКИ, существует прямая взаимосвязь между частотой правожелудочковой стимуляции и развитием неблагоприятных событий (B. Wilkoff et al., 2002; C. Kerr et al., 2004; J. Steinberg et al., 2005; M. Sweeney et al., 2003).

Замена обычного ИВР или ИКД (рекомендация 1)

Следует обсудить возможность перевода на бивентрикулярную стимуляцию больного, который, страдая систолическим вариантом манифестной СН, в связи с развитием брадикардии требует проведения постоянной либо частой правожелудочковой стимуляции. Хотя широкомасштабные проспективные РКИ, специально посвященные вопросу о переводе на СРТ, до сих пор не проводились, обнадеживающие результаты удалось получить в четырех небольших РКИ (табл. 5) (C. Leclercq et al., 2007; P. Delnoy et al., 2011; C. Hoijer et al., 2006; I. van Geldorp et al., 2010). Во всех исследованиях использовали перекрестный дизайн, согласно которому 2-6-месячный период СРТ сопоставляли с 2-6-месячным периодом правожелудочковой стимуляции. Пациенты имели обычную брадикардию (главным образом, вследствие полной АВ-блокады), служившей показанием к стимуляции; тяжелое течение СН (в основном III-IV ФК); сниженную ФВ ЛЖ (в большинстве случаев $<40\%$). По сравнению с периодом

правожелудочковой стимуляции период СРТ сопровождался с улучшением субъективного статуса, снижением частоты госпитализаций и повышением функции миокарда.

Эти результаты совпадают с теми, которые были получены в семи небольших обсервационных исследованиях (C. Baker et al., 2002; Z. Eldadah et al., 2006; F. Laurenzi et al., 2007; A. Leon et al., 2002; M. Shimano et al., 2007; V. Valls-Bertault et al., 2004; M. Vatankulu et al., 2009). В данных работах перевод на СРТ был обусловлен прогрессированием СН и ухудшением функции сердца спустя несколько месяцев или лет от начала правожелудочковой стимуляции, проводимой из-за возникновения брадикардии (табл. 5). Исходно у всех больных наблюдалась СН III или IV ФК, а ФВ ЛЖ составляла $<35\%$. Благодаря СРТ через 1-20 мес существенно улучшился субъективный статус, уменьшилась частота госпитализаций и возросла функция сердца.

Наконец, еще в пяти исследованиях сопоставлялись клинические исходы у пациентов, которых переводили на СРТ, и у больных, которым по стандартным показаниям устройство для СРТ имплантировали первично (N. Bogale et al., 2011; P. Foley et al., 2009; G. Frohlich et al., 2010; I. Marai et al., 2006; G. Paparella et al., 2010). Исходные характеристики обеих групп были в основном идентичными. К концу наблюдения, длившегося 3-38 мес, положительная динамика в сопоставляемых группах оказалась сходной (табл. 5). В исследовании European CRT Survey (C. Leclercq et al., 2007), которое проводилось в 141 европейском центре, сравнивали 692 больных, переведенных на СРТ, с 1675 пациентами, которым первично имплантировалось устройство для СРТ. Между группами не было отличий по клиническим исходам, смертности и частоте осложнений.

Перевод на СРТ сопровождается повышением частоты осложнений, которые, согласно результатам недавнего широкомасштабного проспективного РКИ, достигают 18,7% (J. Poole et al., 2010). Следовательно, решение о переводе на СРТ можно принимать только после тщательной оценки баланса «риск—польза».

Если у больного, которому в связи с развитием обычной брадикардии проводят стимуляцию, возникает прогрессирующая декомпенсация и снижение ФВ ЛЖ, то перевод такого пациента на СРТ, вероятно, уменьшит вероятность госпитализации, улучшит клинический статус и функцию сердца. Крупные РКИ, которые могли бы обосновать эту тактику, не проводились. Тем не менее данная рекомендация имеет определенную доказательную базу и опирается на согласованное мнение экспертов. Поскольку доказательства имеют умеренное качество, необходимо проведение дальнейших исследований, которые, вероятно, значительно повысят убедительность выводов, а возможно, и внесут в них существенные коррективы. Также нужно обратить внимание на то, что риск осложнений у больных, переводимых на СРТ, выше, чем у пациентов, которым эту терапию выполняют первично.

2. Первичная СРТ у больных со стандартными показаниями к стимуляции, сопровождающей ЧСС (рекомендация 2)

Небольшие РКИ продемонстрировали, что у больных с умеренно выраженной и тяжелой дисфункцией ЛЖ СРТ может быть более предпочтительной, чем правожелудочковая апикальная стимуляция (табл. 6) (A. Albertsen et al., 2008;

J. Chan et al., 2011; A. Curtis et al., 2013; A. Curtis et al., 2007; M. Kindermann et al., 2006; M. Martinelli Filho et al., 2010; M. Stockburger et al., 2011; C. Yu et al., 2009). Как правило, ПКТ в этих РКИ служили суррогатные гемодинамические конечные точки. Исследования подтвердили, что, во-первых, длительная правожелудочковая стимуляция вызывает стойкое и прогрессирующее ухудшение функции ЛЖ, а во-вторых, СРТ предупреждает формирование патологического ремоделирования. Однако, поскольку данных пациентов длительному клиническому наблюдению не подвергали, остается неясным, будет ли оптимизация гемодинамики улучшать клинические исходы. В проспективном двойном слепо-м РКИ, проведенном C. Yu и соавт. (2009), сравнивались правожелудочковая апикальная стимуляция и СРТ. Неожиданным оказался тот факт, что у 50% обследованных наблюдалась дисфункция синусового узла — патологическое состояние, которое обычно считается противопоказанием для постоянной правожелудочковой стимуляции. СРТ препятствует снижению ФВ ЛЖ и повышению КСО ЛЖ, которые отмечаются на фоне правожелудочковой стимуляции через год от ее начала. По клиническим конечным точкам межгрупповые отличия отсутствовали. Аналогичные результаты наблюдались и спустя два года (J. Chan et al., 2011). В РКИ PREVENT-HF (M. Stockburger et al., 2011) 108 пациентов с АВ-блокадой высокой степени были рандомизированно распределены на группы СРТ-стимуляции и правожелудочковой стимуляции с наличием либо отсутствием ИКД. Выяснилось, что через 12 мес наблюдения СРТ не оказывала сдерживающего влияния на ремоделирование ЛЖ. Было зарегистрировано небольшое количество клинических событий, частота которых в группе СРТ имела тенденцию к снижению. В РКИ BLOCK HF (A. Curtis et al., 2013; A. Curtis et al., 2007) 691 больного с АВ-блокадой и систолической дисфункцией ЛЖ рандомизированно разделили на группы СРТ-стимуляции и правожелудочковой стимуляции с наличием либо отсутствием ИКД. Длительность наблюдения составила 37 мес. У пациентов, находящихся на СРТ-стимуляции, достоверно снижалась частота комбинированной ПКТ (смерть + необходимость в оказании неотложной помощи в связи с СН + увеличение на $\geq 15\%$ КСО ЛЖ). По данным вторичного анализа, у этих больных оказались ниже частота госпитализаций (на 30%) и смертность (на 17%), хотя уровень статистической достоверности достигала динамика только первого показателя. На фоне СРТ-стимуляции электрод-ассоциированные осложнения наблюдались в 6,5% случаев. В скором времени будут опубликованы результаты еще не закончившегося РКИ BIPACE (R. Funck et al., 2006), которое имеет схожий дизайн.

Накапливаются доказательства того, что первичная имплантация устройства для СРТ снижает частоту госпитализаций, связанных с СН, улучшает КЖ и уменьшает выраженность симптоматики у больных с диагностированной СН, систолической дисфункцией ЛЖ и наличием брадикардии, являющейся показанием к проведению кардиостимуляции. Положительное действие СРТ нужно соотносить с риском осложнений, вызываемых имплантацией устройства, его стоимостью и более коротким периодом эксплуатации. Поскольку доказательства имеют низкое качество, необходимо

Продолжение на стр. 54.

Таблица 1. Показания к СРТ у больных с постоянной формой ФП			
Рекомендации		Класс рекомендации	Уровень доказательности
1. Пациенты с СН, у которых комплекс QRS и сниженной ФВ ЛЖ:	1А. Целесообразность назначения СРТ следует рассмотреть у больных с хронической СН, шириной комплекса QRS ≥ 120 мс и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, если они имеют III или амбулаторный IV ФК, несмотря на проведение адекватной лекарственной терапии*; при этом удельный вес бивентрикулярной стимуляции необходимо поддерживать на уровне, максимально близком к 100%	IIa	B
	1В. Дополнительное выполнение абляции АВ-соединения возможно в случае неполной бивентрикулярной стимуляции	IIa	B
2. Пациенты с неконтролируемой ЧСС, которым показано выполнение абляции АВ-соединения. Целесообразность назначения СРТ следует рассмотреть у больных со сниженной ФВ ЛЖ, которым с целью контроля ЧСС показана абляция АВ-соединения		IIb	B
* Как правило, больным, поступающим в стационар с острой декомпенсацией СН, не следует имплантировать устройство для СРТ. Таким пациентам нужно оптимизировать лекарственную терапию. После стабилизации клинического состояния их можно считать амбулаторными больными. Следует, однако, иметь в виду, что достичь стабилизации можно не во всех случаях.			

Рекомендации Европейского общества кардиологов по проведению кардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии (2013)

Продолжение. Начало на стр. 52.

проведение дальнейших исследований, которые, вероятно, значительно повысят убедительность выводов, а возможно, внесут в них существенные коррективы.

Клинические перспективы

• Принимая во внимание гетерогенность результатов проведенных исследований, трудно идентифицировать тех больных, находящихся на кардиостимуляции в связи с брадикардией, которым перевод на СРТ принесет клиническую пользу. Можно, однако, предположить, что к таковым относятся пациенты, у которых в ранние либо отдаленные сроки после начала стандартной правожелудочковой стимуляции ухудшается функция ЛЖ (значительное снижение ФВ ЛЖ до <35%), явно усугубляется симптоматика СН и нарастает, несмотря на проведение оптимальной лекарственной терапии, потребность в госпитализациях, связанных с СН. Поскольку доказательства, имеющие высокую степень качества, отсутствуют, показания к СРТ выбираются, главным образом, на основании индивидуальных особенностей пациента.

• Поздний перевод на СРТ, осуществляемый уже после формирования СН, вероятно, обладает такой же эффективностью, как и у больных, которым первичная СРТ была выполнена на фоне сохраненной функции сердца. Следовательно, представляется целесообразным выбирать такую стратегию, при которой вначале выполняют кардиостимуляцию, увеличивающую ЧСС, а затем, в случае ухудшения клинического статуса, переводят пациента на СРТ.

• Прежде чем решать вопрос о целесообразности первичной имплантации устройства для СРТ, необходимо выяснить, является ли клиническая симптоматика следствием брадикардии, или она действительно обусловлена дисфункцией ЛЖ.

• При выборе лечебной тактики (перевод на СРТ или СРТ-стимуляция vs

правожелудочковая стимуляция) необходимо учитывать больший риск осложнений, связанных с использованием сложной бивентрикулярной системы, более высокую стоимость и менее длительный срок эксплуатации устройства для СРТ, что потребует его ранней замены.

Показания к переходу на СРТ или его первичному проведению у больных с СН, нуждающихся в имплантации ИВР, класс и уровень рекомендаций представлены в таблице 2.

Дополнительное использование ИКД у пациентов с показаниями к СРТ

1. Польза от проведения СРТ у больных с показаниями к установке ИКД (рекомендация I)

В пяти крупных РКИ сопоставляли эффективность СРТ-дефибриллятора и стандартного ИКД. Было показано, что СРТ-дефибриллятор имеет преимущество по своему влиянию на выживаемость, частоту неблагоприятных событий и выраженность симптоматики (A. Moss et al., 2009; S. Higgins et al., 2003; J. Young et al., 2003; W. Abraham et al., 2004; A. Tang et al., 2010). Следовательно, в тех случаях когда согласно Руководству АСС/АНА/ESC по лечению желудочковых нарушений ритма (D. Zipes et al., 2006) с целью вторичной или первичной профилактики внезапной смерти показана установка ИКД рекомендуется дополнительно проводить СРТ. У получающих оптимальную лекарственную терапию больных с манифестной СН, ФВ ЛЖ ≤35% и ПБЛНПГ СРТ-дефибрилляция уменьшает выраженность симптоматики, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает функцию сердца и снижает потребность в госпитализациях.

2. Польза от дополнительной установки ИКД у больных с показаниями к СРТ (рекомендация 2)

Несмотря на то что теоретически сочетание ИКД с СРТ для снижения риска аритмической смерти вполне обосновано,

вопрос о том, обладает ли СРТ-дефибриллятор перед СРТ-пейсмейкером какими-либо преимуществами по своему влиянию на выживаемость, до сих пор остается предметом дискуссий. Это объясняется, главным образом, отсутствием РКИ, в которых бы сопоставлялись эти терапевтические подходы.

РКИ COMPANION (M. Bristow et al., 2004) предусматривало три терапевтические ветви: оптимальная лекарственная терапия, СРТ-пейсмейкер и СРТ-дефибриллятор. Тем не менее в данном исследовании не было запланировано сопоставление эффективности двух типов СРТ. В сравнении с оптимальной лекарственной терапией через год от начала наблюдения только СРТ-дефибриллятор достоверно ($p=0,003$) снижал общую смертность, тогда как уменьшение на 24% ОР в группе СРТ-пейсмейкера уровня достоверности не достигало ($p=0,059$). Частота внезапной смерти к 16 мес наблюдения также уменьшилась лишь у больных с СРТ-дефибриллятором. Исследования, в которых сравнивали эффективность изолированной СРТ и оптимальной лекарственной терапии, преимуществ СРТ по влиянию на общую смертность не продемонстрировали (S. Cazeau et al., 2001; J. Cleland et al., 2005). РКИ CARE-HF, период наблюдения в котором составил 29 мес и которое было первым исследованием, доказавшим способность СРТ снижать общую смертность, также не смогло показать, что этот метод лечения уменьшает риск внезапной сердечной смерти (J. Cleland et al., 2005). Однако при пролонгации наблюдения до 37,4 мес абсолютный риск внезапной смерти достоверно снижался на 5,6% (J. Cleland et al., 2012). Таким образом, хотя СРТ уменьшает риск смерти спустя довольно короткий промежуток времени, аналогичное воздействие на внезапную смерть реализуется гораздо медленнее. Вполне возможно, что влияние СРТ на внезапную сердечную смерть опосредовано ее способностью вызывать обратное развитие ремоделирования миокарда.

Согласно выводам недавнего метаанализа (N. Al-Majed et al., 2011), который включил результаты практически всех РКИ, посвященных СРТ, способность этого метода лечения снижать смертность в основном обусловлена его влиянием на смертность, вызванную СН. Однако в группе СРТ и в группе контроля риск внезапной сердечной смерти оказался аналогичным (12 РКИ, 175 событий на 3592 пациентов; ОР 1,04; 95% ДИ 0,77-1,41). Другой метаанализ (S. Lam et al., 2007), использовавший байесовский подход и охвативший результаты 12 исследований (но без РКИ REVERSE, MADIT-CRT и RAFT), включал 8307 больных с 1636 событиями. В этом метаанализе не удалось продемонстрировать преимуществ СРТ-дефибриллятора перед СРТ-пейсмейкером. Байесовский подход моделирует множественные эффекты воздействия, которое изучается в РКИ с большим количеством групп. В силу этого методологическое качество такого подхода превосходит качество подходов, которые использовались в предыдущих метаанализах. У пациентов с СРТ-дефибриллятором количество летальных исходов оказалась на треть меньше, чем у больных, получавших только лекарственную терапию (ОР

0,57; 95% ДИ 0,40-0,80). Однако СРТ-дефибриллятор не улучшал выживаемости ни по сравнению с ИКД (ОР 0,82; 95% ДИ 0,57-1,18), ни по сравнению с изолированной СРТ (ОР 0,85; 95% ДИ 0,60-1,22). Таким образом, результаты, полученные в РКИ, недостаточны для того, чтобы признать какое-либо преимущество СРТ-дефибриллятора перед изолированной СРТ. Тем не менее байесовский анализ, основанный на экстраполяции данных, не исключает, что комбинированная терапия может быть наиболее предпочтительным методом лечения (вероятность этого составляет 75%) (табл. 3).

У бессимптомных или малосимптомных больных, очевидно, предпочтительнее имплантировать СРТ-дефибриллятор. Пациенты с СН I-II ФК моложе, имеют меньше сопутствующих заболеваний, у них чаще наблюдаются случаи внезапной сердечной смерти. По данным субанализа РКИ SCD HeFT (G. Bardy et al., 2005), клиническая эффективность ИКД у больных с СН II ФК выше, чем у пациентов с СН III ФК. Достоверное снижение на 46% ОР смерти от всех причин при первичной профилактической установке ИКД наблюдалось у пациентов с СН II ФК (их удельный вес составил 70%), но не у больных с СН III ФК. Потенциально благоприятные эффекты СРТ-дефибриллятора при СН I-II ФК следует сопоставлять с ИКД-ассоциированными осложнениями, в частности с электродной недостаточностью и ненужным разрядом (T. Kleemann et al., 2007; J. Poole et al., 2008). В случае терминальной СН при решении вопроса о целесообразности имплантации СРТ-дефибриллятора нужно принимать во внимание индивидуальные особенности больного. В исследовании COMPANION (J. Lindenfeld et al., 2007) у 217 пациентов из 1520 исходно была СН IV ФК. Как СРТ-дефибриллятор, так и СРТ-пейсмейкер увеличивают время до наступления ПКТ-смерти либо госпитализации, обусловленных любой причиной. В течение первых 2 лет наблюдения частота летальных исходов, вызванных внезапной сердечной смертью, в группах лекарственной терапии, СРТ-пейсмейкера и СРТ-дефибриллятора составила 25, 16 и 9% соответственно. Пролонгация времени до наступления внезапной сердечной смерти регистрировалась только в группе СРТ-дефибриллятора ($p=0,039$), однако достоверной разницы по значению этого показателя в группах СРТ-пейсмейкера и СРТ-дефибриллятора выявить не удалось ($p=0,07$). Таким образом, имплантация СРТ-дефибриллятора эффективна при всех вариантах заболевания, хотя в случае терминальной СН польза от этого метода лечения относительно мала и сводится, главным образом, к улучшению КЖ, снижению потребности в госпитализациях, обусловленных СН, и уменьшению риска летального исхода.

В РКИ MADIT-II (I. Goldenberg et al., 2008) изучали показания к первичной профилактической установке ИКД у пациентов с ИБС. В контрольной группе удалось идентифицировать пять предикторов летального исхода от любой причины: ФК СН II-IV ФК, возраст ≥70 лет, азот мочевины крови ≥26 мг/дл, ширина комплекса QRS ≥120 мс, наличие ФП. Недавно были опубликованы результаты исследования, в котором оценивали

Таблица 2. Показания к переходу на СРТ или его первичному проведению у больных с СН, нуждающихся в имплантации ИВР

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
1. Переход со стандартных ИВР или ИКД. СРТ показана при СН, ФВ ЛЖ <35% и высоком удельном весе желудочковой стимуляции, если пациент, несмотря на прием адекватной лекарственной терапии, имеет III или амбулаторный IV ФК*	I	B
2. Первичная СРТ. Целесообразность проведения СРТ следует рассмотреть у пациентов с СН, сниженной ФВ ЛЖ и высоким удельным весом желудочковой стимуляции для того, чтобы уменьшить риск ухудшения клинической симптоматики СН	IIa	B

* Как правило, больным, поступающим в стационар с острой декомпенсацией СН, не следует имплантировать устройство для СРТ. Таким пациентам нужно оптимизировать лекарственную терапию. После стабилизации клинического состояния их можно считать амбулаторными больными. Следует, однако, иметь в виду, что достичь стабилизации можно не во всех случаях.

Таблица 3. Вероятность того, что у больных с дисфункцией ЛЖ данный метод лечения окажется наиболее эффективным (по данным метаанализа результатов 12 РКИ)

Метод лечения	Все исследования		СН III или IV ФК	
	Общая смертность, %	Вероятность наиболее высокой эффективности	Общая смертность, %	Вероятность наиболее высокой эффективности
Лекарственная терапия	14,0	0	13,7	0
СРТ	10,3	0,14	10,5	0,27
ИКД	10,6	0,10	12,2	0,08
СРТ + ИКД	9,1	0,75	9,7	0,62

Таблиця 4. Принципи вибору СРТ-пейсмекера і СРТ-дефібрилятора з метою первинної профілактики	
Аргументи в користь імплантації СРТ-пейсмекера	Аргументи в користь імплантації СРТ-дефібрилятора
Далеко зашедшая СН	Ожидаемая продолжительность жизни >1 года
Тяжелая почечная недостаточность или проведение диализа	СН стабильного течения, II ФК
Наличие прочих клинически значимых сопутствующих заболеваний	ИБС (низкий или промежуточный риск по шкале MADIT)
Тяжелое общее состояние	Отсутствие сопутствующих заболеваний
Кахексия	

Таблиця 5. Сопоставление СРТ-пейсмекера и СРТ-дефибриллятора как устройств, используемых для первичной профилактики		
Анализируемый аспект	СРТ-пейсмекер	СРТ-дефибриллятор
Снижение смертности	Уровень доказательств для обоих устройств одинаков, однако	
	для СРТ-пейсмекера слегка ниже	для СРТ-дефибриллятора слегка выше
Осложнения	Реже	Чаще
Стоимость	Ниже	Выше

Таблиця 6. Показания к одновременному использованию СРТ и ИКД		
Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
1. Если планируется установить ИКД*, рекомендуется – при наличии показаний – проводить одновременную СРТ	I	A
2. Если планируется проведение СРТ, у пациентов с факторами, перечисленными в таблице 8, целесообразно рассмотреть возможность имплантации СРТ-дефибриллятора	IIa	B
* Как правило, больным, поступающим в стационар с острой декомпенсацией СН, не следует имплантировать устройство для СРТ. Таким пациентам нужно оптимизировать лекарственную терапию. После стабилизации клинического состояния их можно считать амбулаторными больными. Следует, однако, иметь в виду, что достичь стабилизации можно не во всех случаях.		

эффективность 8-летнего использования ИКД (A. Barsheshet et al., 2012). У больных, которые относились к группе низкого (предикторов нет) и промежуточного (1-2 предиктора) риска, вероятность 8-летнего выживания достоверно повышалась, если им устанавливали ИКД (75 vs 58%; p=0,004 и 47 vs 31%; p=0,001 соответственно). Напротив, в группе высокого риска (≥3 предикторов) ИКД не приводил к достоверному увеличению 8-летней выживаемости (19 vs 17%).

В нескольких исследованиях изучали показатель «стоимость/эффективность» для СРТ-пейсмекера и СРТ-дефибриллятора в сравнении с оптимальной лекарственной терапией (G. Boriani et al., 2011). По показателю времени жизни применение СРТ-дефибриллятора является экономически обоснованным методом лечения, стоимость которого в США составляет <50 тыс. долларов за год жизни с поправкой на качество (QALY). Тщательный анализ показателя «стоимость/эффективность» был выполнен в РКИ COMPANION и CARE-HF (M. Calvert et al., 2005; A. Feldman et al., 2005). В РКИ COMPANION для сравнительной оценки 7-летней «стоимости/эффективности» СРТ-дефибриллятора и СРТ-пейсмекера, с одной стороны, и оптимальной лекарственной терапии, с другой, выполняли ИТТ-моделирование. За 2 года наблюдения стоимость госпитализаций удалось снизить на 29% в группе СРТ-дефибриллятора и на 37% – в группе СРТ-пейсмекера. По данным анализа всех событий, произошедших за 7 лет наблюдения, накопительный коэффициент «стоимость/эффективность» за один год прожитой жизни составил 46 700 и 28 100 долларов для СРТ-дефибриллятора и СРТ-пейсмекера соответственно. Кроме того, накопительная стоимость QALY была равна 43 тыс. долларов для СРТ-дефибриллятора и 19 600 долларов для СРТ-пейсмекера. В РКИ CARE-HF (средняя длительность наблюдения 29,4 мес) анализ «стоимость/эффективность» показал,

что по сравнению с лекарственной терапией СРТ-пейсмекер ассоциировался с накопительным коэффициентом «стоимость/эффективность», равным 19 319 долларов QALY и 43 596 долларов за год сохраненной жизни. В РКИ REVERSE изучалась «стоимость/эффективность» СРТ у больных с СН I-II ФК (C. Linde et al., 2011). Согласно выводам данного РКИ, которое включало 262 больных, набранных в европейских странах, при СН легкой степени СРТ можно считать экономически обоснованным методом лечения. Так, накопительный коэффициент «стоимость/эффективность» сохраненной QALY составил 14 278 долларов.

Клинические перспективы

Результаты, полученные в РКИ, не смогли продемонстрировать преимуществ комбинированного применения СРТ и ИКД сравнительно с проведением одной только СРТ. Поскольку по своему влиянию на выживаемость (общую смертность и частоту внезапной смерти) СРТ-дефибриллятор превосходит СРТ-пейсмекер, большинство экспертов, входящих в данную Рабочую группу, считает более предпочтительным использовать СРТ-дефибриллятор. Как бы то ни было, рутинное назначение любого нового метода лечения прежде должно быть обосновано в РКИ. В отсутствие доказательств, полученных в РКИ, а также с учетом небольших преимуществ в отношении выживаемости Рабочая группа считает, что создать сколько-нибудь строгие рекомендации сейчас невозможно. Поэтому Рабочая группа предлагает решать вопрос об имплантации СРТ-дефибриллятора или СРТ-пейсмекера, основываясь на оценке клинического статуса больного, вероятности осложнений, вызываемых устройством, а также стоимости лечения (табл. 4, 5).

В таблице 6 представлены показания к одновременному использованию СРТ и ИКД.



Пресс-релиз

Champrix®/Чемпикс® (варениклин) продемонстрировал эффективность в прекращении курения у курильщиков, которые не желают или не могут резко отказаться от курения

21 января, г. Нью-Йорк, США. Компания Pfizer объявила о том, что в новом клиническом исследовании по оценке эффективности и безопасности варениклина (Champrix®/Чемпикс®) достигнуты первичная и вторичные конечные точки. В этом исследовании с варениклином впервые использовался подход, подразумевающий уменьшение количества выкуриваемых сигарет перед полным отказом от курения. Участие принимали курильщики, которые не желали или не могли резко отказаться от курения на протяжении 4 нед, но хотели снизить количество выкуриваемых сигарет за период 12 нед с окончательной целью отказаться от курения в конце этого периода. После 12-недельной фазы уменьшения курения следовала 12-недельная фаза отказа (общая продолжительность терапии – 24 нед).

«Многим курильщикам непросто установить жесткую дату отказа от курения, поэтому часто применяется подход, состоящий в снижении количества выкуриваемых сигарет, – отметил доктор Стивен Дж. Романо, старший вице-президент и руководитель Группы по разработке лекарственных средств Глобального подразделения по инновационным фармпрепаратам Pfizer. – На использовании данного подхода и было построено настоящее исследование».

В ходе исследования курильщиков (n=1510), желающих уменьшить количество выкуриваемых сигарет с целью бросить курить за 12 нед, рандомизировали для получения варениклина 1 мг 2 раза в сутки или плацебо в течение 24 нед, после чего следовала 28-недельная фаза наблюдения. На протяжении всего исследования пациентов консультировали относительно отказа от курения. Предварительные результаты показали, что частота стойкого отказа (ЧСО) начиная с 15-й недели и до 24-й недели (первичная конечная точка) была значительно выше у участников, получавших варениклин, по сравнению с таковой у курильщиков, которые принимали плацебо (32,1 vs 6,9% соответственно; отношение шансов – 8,74; p<0,0001).

Безопасность и переносимость варениклина в настоящем исследовании были такими же, как и в предыдущих клинических испытаниях препарата. Наиболее частыми неблагоприятными событиями на фоне терапии (независимо от вызвавших их причин), наблюдавшимися с частотой >10%, были (варениклин vs плацебо): тошнота (27,8 vs 9,0%), назофарингит (13,0 vs 12,0%), необычные сновидения (11,5 vs 5,8%) и бессонница (10,7 vs 6,9%).

Дизайн исследования

52-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое мультинациональное исследование в параллельных группах было спланировано для оценки эффективности и безопасности применения варениклина 1 мг 2 раза в сутки для отказа от курения с использованием подхода «уменьшение выкуриваемых сигарет до прекращения курения». В исследование включали взрослых курильщиков (n=1510), которые не пожелали или не смогли бросить курить на протяжении 4 нед, но хотели снизить количество выкуриваемых сигарет с финальной целью отказаться от курения на протяжении 12 нед. Пациенты получали варениклин (n=760) или плацебо (n=750) в течение 24 нед. Целью лечения было уменьшение количества выкуриваемых сигарет не менее чем на 50% в конце первых 4 нед терапии с последующим снижением этого количества еще на 50% в конце 8-й недели, при этом финальная цель состояла в полном отказе через 12 нед от начала лечения. Курильщикам, не предпринявшим попытку отказаться от курения на протяжении 12-недельной фазы уменьшения количества выкуриваемых сигарет, рекомендовали это сделать в течение следующих 12 нед терапии.

Критерии включения в исследование допускали участие курильщиков с определенными психиатрическими диагнозами. При этом такие больные на протяжении всего исследования находились под соответствующим наблюдением.

Следует отметить, что представленные данные являются предварительными и будут подвергнуты дальнейшему анализу. Результаты настоящего исследования будут поданы в рецензируемый журнал для публикации.

О препарате Чемпикс®

В мае 2006 г. Чемпикс® (варениклин) был одобрен Управлением по контролю за безопасностью продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) как препарат, помогающий бросить курить взрослым в возрасте 18 лет и старше. Доказано, что варениклин повышает вероятность воздержания от курения на протяжении одного года по сравнению с приемом плацебо. Взрослые курильщики, пытающиеся бросить курить, могут получать пользу от участия в программах поддержки и/или консультирования по отказу от курения. Существует вероятность, что на фоне терапии варениклином пациент «сорвется» и закурит. В этом случае он может не прерывать прием препарата и продолжать пытаться бросить курить.

Важная информация относительно безопасности варениклина

У некоторых курильщиков, принимавших варениклин с целью бросить курить, развивались изменения в поведении, враждебность, агрессия, суицидальные мысли или действия. У одних участников исследования эти симптомы появлялись в начале терапии варениклином, у других – через несколько недель лечения или по его окончании. Если пациент, принимающий варениклин, его родственники или ухаживающий персонал выявят любой из вышеуказанных симптомов, следует прекратить прием препарата и немедленно обратиться к лечащему врачу. Последнему необходимо сообщить о наличии любых проявлений депрессии или других психических расстройств в анамнезе, которые могут усугубиться на фоне лечения варениклином.

При наличии в анамнезе тяжелых аллергических или кожных реакций на варениклин принимать препарат не следует. В случае развития таких реакций, в том числе сыпи, отека лица, рта, горла, необходимо прекратить прием препарата и незамедлительно обратиться к врачу, поскольку некоторые из этих реакций могут нести угрозу для жизни.

Пациентам следует проконсультироваться с лечащим врачом, если у них в анамнезе присутствуют заболевания сердца или сосудов, а также если на фоне приема варениклина появились или усугубились симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы. При возникновении симптомов инфаркта миокарда или инсульта необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью.

У пациентов с заболеваниями почек может потребоваться уменьшить дозировку препарата. В начале лечения, до того как пациент узнает, как на него действует препарат, следует проявлять осторожность при вождении автомобиля или работе с опасными механизмами. Наиболее частые побочные эффекты включают тошноту, расстройства сна и необычные сновидения. Варениклин не следует применять с другими продуктами, помогающими бросить курить. Пациенты должны сообщать лечащему врачу, какие препараты они принимают, поскольку последние при отказе от курения могут изменять свое действие.

О компании Pfizer

Компания Pfizer применяет научные достижения и масштабные международные ресурсы для улучшения здоровья и самочувствия людей на каждом этапе жизни. Pfizer стремится устанавливать стандарты качества и безопасности при создании, разработке и производстве лекарств для людей и животных. Диверсифицированный портфель продукции компании включает низкомолекулярные и биологические препараты для лечения людей и животных, в том числе вакцины, пищевые добавки и многие из наиболее известных в мире безрецептурных препаратов. Сотрудники Pfizer ежедневно работают в развитых и развивающихся странах для улучшения самочувствия людей, профилактики, лечения наиболее опасных болезней современности и ухода за больными. Будучи крупнейшей биофармацевтической компанией в мире и осознавая всю меру ответственности, связанной с этим статусом, Pfizer сотрудничает с работниками здравоохранения, правительствами и органами местного самоуправления с целью поддержания и расширения доступа пациентов к эффективным и качественным услугам здравоохранения во всем мире. На протяжении более чем 150 лет компания Pfizer работает над тем, чтобы изменить жизнь людей к лучшему. Дополнительную информацию можно узнать на сайте www.pfizer.com.

Перевод с англ. **Алексея Терещенко**

Сосудистая кальцификация: реальность и гипотезы

Клиническая значимость кальциноза

О проблеме сосудистого кальциноза ученые заговорили сравнительно недавно, а в последние годы она стала одной из наиболее приоритетных в кардиологии. Если в 1982 г. изучению этого вопроса в доступной мировой литературе было посвящено 16 статей, в 2004 г. — 250 статей, в 2008 г. — более 400 статей, то сегодня объем исследований, касающихся сосудистой кальцификации, лавинообразно возрастает, что обусловлено как совершенствованием методов выявления кальциноза, так и резким прогрессированием его распространенности.

В настоящее время показатель кальцификации коронарных артерий рассматривается как достоверный прогностический предиктор развития кардиоваскулярных явлений и кардиальной смертности.

Результаты исследований показали, что его нулевое значение свидетельствует о низком риске развития ишемической болезни сердца (ИБС) (А. Sarwar, 2009), но даже минимальное повышение уровня кальцификации (1-10 баллов) соотносится с двукратным возрастанием вероятности сердечно-сосудистых явлений и смертности (М. Blaha, 2009). Во многих прогностических исследованиях пациенты с низким индексом кальцификации (1-100 баллов) входили в группы с промежуточным или умеренным кардиоваскулярным риском.

Наличие кальцификации ассоциируется с резким возрастанием сердечно-сосудистого риска, независимо от его стандартных факторов. В руководствах American Association of Cardiology, American College of Cardiology подчеркнута значимость балльной оценки кальцификации коронарных артерий как показателя коронарного атеросклероза. В то же время указано, что интенсивность кальцификации коронарных артерий не является маркером степени ее обструкции, так как характеризуется низкой специфичностью относительно кровотоклиматизирующих коронарных бляшек (R.A. O'Rourke, 2000).

При проведении компьютерной томографии у 4544 пациентов с ИБС наличие кальцификации сонных артерий установлено у 32,2% лиц, коронарных артерий — у 55,8%, грудной и брюшной аорты — у 38,2 и 54,8% соответственно, подвздошных артерий — у 50,2% больных. В то же время дислипидемия была отмечена только у 33% участников. За время исследования в течение 7,8 года зафиксировано 163 летальных исхода, таким образом уровень риска смерти при кальцификации грудной аорты был равен 2,1, сонных артерий — 1,6, подвздошных артерий — 1,67, коронарных артерий — 3,4 (М.А. Allison, 2012).

Значимость минерализации сосудистой стенки не ограничивается локальным накоплением кальциевых депозитов, но в значительной мере определяется их активирующим влиянием на прогрессирование атеросклероза. Показано, что некальцифицированные бляшки возникают раньше, чем кальцифицированные, и для

них характерна большая склонность к разрушению с развитием острого коронарного синдрома (ОКС). В исследовании, в котором приняли участие 276 пациентов с низкими значениями кальцификации коронарных артерий (1-100 баллов), показано, что количество пораженных сегментов с некальцифицированными бляшками и сосудов с выраженностью стеноза >50% возрастало по мере увеличения интенсивности кальцификации коронарных артерий, достигая наиболее высоких индексов в пределах 51-100 баллов. Отмечено наличие смешанных бляшек, как минимум, в двух сосудистых сегментах у пациентов с индексом кальцификации в пределах 1-10 баллов (4% случаев) и при его показателях в пределах 51-100 баллов (18% случаев). Абсолютная величина индекса кальцификации являлась более значимым предиктором роли некальцифицированных бляшек в определении исхода в сравнении с такими факторами, как объем эпикардальной жировой ткани, гиперхолестеринемия (ГХЕ), уровень адипонектина, наличие сахарного диабета (СД) и курение, хотя традиционные факторы риска также были достоверными прогностическими признаками их развития, особенно у лиц с артериальной гипертензией (АГ) и СД 2 типа (L.M. Tam, 2013).

Показано, что интенсивность кальцификации значительно возрастает при СД, менопаузе, остеопорозе. Способность активировать остеобластическую дифференциацию сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК) и кальцификацию сосудистой стенки является одним из эффектов лептина — фактора развития ожирения, метаболического синдрома (МС), АГ (F. Parhami, 2001).

Кальцификация коронарных артерий также влияет на развитие ИБС и определяет ее прогноз (R.C. Detrano, 2008; T.S. Polonsky, 2010). В исследовании (n=4613) продолжительностью в среднем 4 года показано, что интенсивность кальцификации коронарных артерий, независимо от традиционных факторов риска, имела высокую прогностическую значимость относительно развития кардиоваскулярных явлений (Y. Agad, 2005). Аналогичную прогностическую значимость имеет кальцификация грудной и брюшной аорты (S.N. Santos, 2010). После учета традиционных факторов риска кальцификация коронарных артерий и грудной аорты сохраняла значимость как независимый предиктор кардиоваскулярной летальности.

По данным ряда исследований, прогностическая значимость кальцификации коронарных артерий относительно развития острых сердечно-сосудистых явлений достигает 98-100% и значительно превышает значимость результатов коронароангиографии (W. McLaughlin, 1999).

Установлено, что у пациентов с выраженной кальцификацией коронарных артерий в верхнем квартиле вероятность развития инфаркта миокарда и внезапной смерти увеличивается в 2,2 раза (P. Raggi, 2000), а в случае, если индекс кальцификации превышает медиану, риск достигает 2,7 (A. Schmermund, 2001).

Вопрос о том, является ли кальцификация коронарных артерий фактором нестабильности бляшки, пока остается открытым. Существует предположение, что интенсивность кальцификации свидетельствует о риске развития ОКС в популяции, но не ассоциируется с наличием нестабильной бляшки. Результаты проспективных исследований показали, что интенсивное накопление кальция в коронарных артериях сочеталось с высоким риском инфаркта миокарда, коронарной смерти и необходимостью реваскуляризации. Так, при морфологическом исследовании 960 сегментов коронарных артерий у больных, погибших от острого инфаркта миокарда, наличие кальцификации установлено в 47% случаев, у пациентов с ИБС, у которых смерть наступила в результате других причин, — в 2 раза реже. Однако данные аутопсии свидетельствуют о том, что для нестабильных бляшек характерна более низкая интенсивность кальцификации по сравнению с таковой стабильных бляшек; микрокальцификация нестабильных бляшек зафиксирована только в 13% случаев, а макрокальцификация — в 27,8% случаев (A. Mauriello, 2013).

По результатам морфологических исследований, нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда ассоциируются с наличием множественных мелких отложений кальция дискретного характера, тогда как стабильная стенокардия — с формированием одиночных, но крупных кальциатов. Патогенетическое различие типов кальцификации состоит в том, что мелкие отложения в отличие от крупных связаны с возрастанием циркулярного стресса в бляшке и повышенной склонностью к ее разрушению в области перешейка. Кальцификация атеросклеротической бляшки приводит к развитию нестабильности на границе с мягкими тканями. По мере прогрессирования кальцификации площадь этой границы вначале возрастает, но, по мере слияния бляшек, уменьшается, что обусловлено обратной зависимостью между выраженностью кальцификации бляшек и их стабильностью.

В ряде исследований показано, что коронарная кальцификация чаще ассоциируется с хронической симптоматической ИБС, чем с острыми коронарными явлениями, и у пациентов с ОКС при внутрисосудистом исследовании установлен менее интенсивный кальциноз коронарных артерий. В то же время развитие острых коронарных явлений с разрушением бляшки в 70% случаев (A. Schmermund, 2001) или даже в 80% случаев (S.K. Burke, 2000) происходило на фоне кальцификации коронарных артерий. Кроме того, часто развитие ОКС наступало при отсутствии кальцификации коронарных артерий.

Таким образом, можно сделать вывод, что кальцификация коронарных артерий является следствием воздействия предикторов развития инфаркта миокарда, а не причиной.

Более 100 лет назад J.G. Monckeberg впервые зафиксировал достаточно редкое явление — наличие в сосудистой стенке эктопической кальцификации. В настоящее время отмечено прогрессирующее



Т.В. Талаева

повышение распространенности кальцификации сосудистой стенки крупных артерий при снижении их эластичности и нарушении гемодинамики, что ассоциируется с развитием инфаркта миокарда и сердечной недостаточности примерно у 30% пациентов в возрасте старше 60 лет. Наличие кальциноза установлено гистологически в стенозирующих аортальных клапанах в 60% случаев, в биоптатах бляшек сонных артерий (J. Hunt, 2002) и клапанах сердца (E.R. Mohler, 2001) в 15% случаев.

Как интимальная, так и медиальная кальцификация коронарных артерий рассматриваются как маркер риска атеросклероза и высокого риска инфаркта миокарда; ассоциируются с высокой тяжестью клинического течения и высокой летальностью (G.M. Sangiorgi, 1998). Кальцификация в сочетании со стенозом клапанов аорты является третьей по значимости причиной кардиоваскулярной смертности. Кальцификация аорты приводит к снижению ее растяжимости, возрастанию как ортоградной, так и отраженной пульсовой волны, возрастанию систолического и пульсового давлений. Очевидной является связь между ригидностью аорты и сердечной недостаточностью, кальцификацией аортальных клапанов и аортальным стенозом, что, в частности, характерно для МС и СД 2 типа.

Сосудистая кальцификация — сложный процесс, который во многом сопоставим с остеогенезом и имеющий те же регуляторные белки. Установлено, что компонентами сосудистого кальцификата являются соли кальция, фосфаты, остеопонтин, остеонектин, остеопротегерин, остеокальцин, костный морфогенный белок (КМБ), матриксный Gla-белок, коллаген I типа и др., которые характерны для костной ткани. В бляшках они экспрессируются главным образом в сосудистых ГМК и являются маркерами их остеобластической дифференциации.

Клетки сосудистой стенки в культуре приобретают остеогенные свойства под влиянием воспалительных и проатерогенных факторов. К числу последних относятся трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), фосфат и витамин D, тогда как остеопонтин является мощным ингибитором остеогенной дифференциации клеток сосудистой стенки и сосудистой кальцификации (Scatena, 2007).

Связь между факторами атерогенеза и кальцификацией установить сложно. Результаты испытаний показали, что у мышей с ГХЕ на фоне отсутствия

рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) развивалась кальцификация аорты, тогда как у грызунов, которых держали на атерогенной диете, плазменный уровень холестерина (ХС) повышался в такой же степени, но при этом кальциноз не возникал. Это позволило предположить, что белок рецепторов ЛПНП оказывает угнетающее влияние на остеогенные сигнальные пути и кальцификацию аорты, независимо от плазменного уровня ХС и ЛПНП (Fujino, 2003). В дальнейших исследованиях показано, что мутация гена этого белка у людей приводит к тяжелому остеопорозу и сосудистой кальцификации (V. Mani, 2007). В кальцифицированной атеросклеротической бляшке идентифицированы остеобластоподобные клетки, определено существование активной резорбции очагов эктопической сосудистой кальцификации. Очаги тканевой кальцификации обнаружены в областях хронического воспаления, вероятно, они функционируют как барьер, ограничивающий распространение провоспалительных стимулов, в частности окисленных липидов.

В атеросклеротической бляшке экспрессированы многие ключевые регуляторы остеогенеза и костные структурные белки, в том числе КМБ, остеопонтин, остеопротегерин. Они экспрессированы в сосудистых ГМК, являются маркерами остеогенной дифференциации бляшек и способности последних продуцировать минерализованный матрикс подобно остеобластам (M. Abedin, 2004).

! Сосудистая кальцификация имеет, как правило, системный характер и часто сочетается с кальцификацией клапанов аорты, которая является основной детерминантой развития и прогрессирования аортального стеноза. Установлено, что этот эффект особенно выражен у лиц с СД 2 типа и пациентов в терминальной стадии поражения почек.

В настоящее время пока нет ответа на вопрос, взаимосвязаны ли сосудистая кальцификация и атеросклероз или эти процессы обусловлены общим патогенетическим фактором — воспалением. Так, отмечено, что существует четкая связь между системным воспалением, сопровождающим МС и СД 2 типа, и кальцификацией аорты, независимо от наличия и выраженности атеросклеротического процесса. Однако до сих пор не ясно, является ли кальцификация сосудов патогенетическим фактором атеросклероза, его следствием, естественным или суррогатным маркером. Тем не менее, вне зависимости от характера этой связи, сосудистая кальцификация влияет на ускоренное развитие атеросклероза. В исследованиях показано, что при СД кальцификация бедренных артерий резко потенцирует развитие их атеросклеротического поражения и часто приводит к необходимости ампутации конечности (M. Scatena, 2007). Атеросклероз достоверно отмечается у пациентов с кальцификацией меди, а у лиц с отсутствием кальцификации коронарных артерий имеет место низкий риск развития кардиоваскулярных явлений.

Результаты модельных исследований свидетельствовали о том, что в сосудистой стенке на границе между тканями различной жесткости имеет место максимальный стресс. Так как кальцифицированная атеросклеротическая бляшка по сравнению с клеточной бляшкой

характеризуется в 4–5 раз большей жесткостью, то наиболее высокий стресс определяется в пограничной зоне между кальцифицированными и некальцифицированными участками в стенке, а протяженность этой зоны является основным прогностическим параметром, свидетельствующим о возможном разрушении бляшки.

Артериосклероз Менкеберга

Артериосклероз Менкеберга (артериокальциноз Менкеберга, артериальный медиакальциноз, артериальный медиа-склероз) — форма поражения артерий, которая является второй по распространенности среди всех склеротических поражений артериальных сосудов после атеросклероза. Впервые описана в 1903 г. Йоганном Менкебергом. В отличие от атеросклероза, артериосклероз Менкеберга характеризуется поражением средней оболочки артерий эластичного и эластично-мышечного типа и проявляется медианекрозом, медиасклерозом и медиакальцинозом. При артериосклерозе Менкенберга преобладают процессы дегенерации и склерозирования сосудистой стенки, в которой накапливаются соли кальция, в то время как при атеросклерозе — холестерин.

В течение длительного времени артериосклероз Менкеберга протекает клинически бессимптомно. Для сосудов конечностей характерны снижение толерантности к нагрузкам и наличие синдрома перемежающейся хромоты, для центральных артерий — симптомы, обусловленные развитием аневризм.

Среди причин развития артериосклероза Менкеберга выделяют СД, АГ, гипотиреоз, системные ревматические и хронические воспалительные заболевания, гипервитаминоз витамина D. Медиальный склероз сосудов нижних конечностей часто сочетается с атеросклерозом, что приводит к окклюзии артерий. Подобные изменения преобладают у людей пожилого возраста и у лиц, которые длительное время находились на лечении кортикостероидами.

По сравнению с лицами, не страдающими СД, у женщин с СД артериосклероз выявляют в 4,5 раза чаще, а у мужчин — в 1,8 раза чаще. Артериосклероз Менкеберга характеризуется дистальным типом поражения артерий нижних конечностей. Обызвестление имеет крупно-сегментарный и циркулярный характер на фоне утолщения сосудистой стенки. Непосредственно на проходимость артерий кальцинозососудистой стенки не влияет, однако артерии становятся ригидными, теряют способность к активным реакциям, что резко снижает адаптационные возможности сосудов. В то же время кальциноз мелких артерий препятствует развитию коллатерального кровообращения. В последующем к данному процессу неизбежно присоединяются явления окклюзии магистральных сосудов липидно-фиброзными бляшками, развивается недостаточность кровообращения, которая отмечается сначала при физической нагрузке, а затем и в покое. Поэтому значительно выраженное сосудистое поражение при СД 2 типа определяется сочетанием кальцификации меди и атеросклеротического процесса (J. Shao, 2010).

У лиц с нормальным углеводным обменом также наблюдается кальциноз стенок артерий нижних конечностей, причем чем старше пациенты, тем чаще он встречается. В то же время у больных СД во всех возрастных группах кальциноз артерий нижних конечностей выявляется в 3 раза чаще. Наиболее выраженные

изменения обнаруживают у мужчин старше 80 лет, длительность заболевания у которых составляет более 10 лет.

Регуляция уровня кальция в крови

Основными гормональными медиаторами кальциевого гомеостаза являются паратгормон (гормон парашитовидных желез), витамин D и кальцитонин.

Паратгормон, вырабатываемый секреторными клетками околощитовидных желез, играет центральную роль в кальциевом гомеостазе. Его координированное воздействие на кости, почки и кишечник обуславливает увеличение концентрации кальция в крови. Физиологическое действие паратгормона заключается в угнетении формирования костной ткани посредством влияния на популяцию остеобластов и остеоцитов. Повышение его уровня в крови приводит к высвобождению инсулиноподобного фактора роста-1 и цитокинов, которые, в свою очередь, стимулируют метаболизм остеокластов и секрецию щелочной фосфатазы и коллагеназы, вследствие чего происходит разрушение костного матрикса.

Кроме того, паратгормон активирует канальцевую реабсорбцию катионов кальция, их кишечную абсорбцию, а также экскрецию фосфатов почками. В результате уменьшается уровень кальция в костях (демнерализация костного матрикса) и фосфатов в плазме крови, повышается концентрация кальция.

В первую очередь паратгормон в костях воздействует на остеобласты, так как остеокласты, по-видимому, не имеют рецепторов паратгормона, и резорбция костей остеокластами стимулируется опосредованно через остеобласты. Под действием паратгормона остеобласты вырабатывают разнообразные медиаторы, среди которых особое место занимают провоспалительный цитокин интерлейкин-6 (ИЛ-6) и факторы, стимулирующие дифференциацию, пролиферацию и активность остеокластов. В результате происходит разрушение костного матрикса и возрастает экскреция с мочой гидроксипролина — продукта его распада. Остеобласты могут также тормозить функцию остеокластов, вырабатывая остеопротегерин.

Повышение в плазме крови концентрации общего кальция >3,0 ммоль/л и ионизированного >1,3–1,5 ммоль/л при нормальном содержании белка расценивается как гиперкальциемия. Высокий уровень кальция плазмы крови сочетается с гипофосфатемией (обычно <0,7 ммоль/л).

Уменьшение концентрации кальция в крови обуславливает синтез и высвобождение паратгормона, что приводит к демнерализации костной ткани, повышению концентрации кальция и уменьшению фосфатов в крови; увеличение концентрации кальция вызывает обратный эффект. Паратиреоидный гормон в остеокластах активирует ферменты, разрушающие промежуточное вещество в кости, в клетках проксимальных канальцев почек ингибирует обратную реабсорбцию фосфатов, в кишечнике усиливает всасывание кальция.

Длительное время считалось, что развитие кальциноза является следствием избыточного потребления кальция, особенно у лиц пожилого возраста при продолжительном приеме минерально-витаминных комплексов. Однако результаты ряда клинических исследований свидетельствуют об отсутствии зависимости между потреблением кальция и развитием кальциноза. В проведенном четырехлетнем

исследовании, в котором приняли участие 1300 пациентов в возрасте старше 60 лет, развитие или прогрессирование кальциноза не ассоциировалось с особенностями питания, содержанием в пище кальция и отмечалось даже при его потреблении, сниженном относительно нормы.

В целом в организме человека находится около 27 000 ммоль (примерно 1 кг) кальция в виде гидроксипатита в костях и только 70 ммоль — во внутриклеточной и внеклеточной жидкости. Концентрация ионизированного кальция в крови очень низкая — 1,0–1,3 ммоль/л.

Метаболизм кальция тесно связан с метаболизмом фосфора (в основном фосфата — PO_4), и их концентрации в крови находятся в обратной зависимости. Увеличение в крови концентрации фосфата кальция представляет существенную угрозу для организма; производство концентраций общего кальция и общего фосфата крови поддерживается в строгом диапазоне, в норме ≤ 4 (при измерении в ммоль/л). Повышение этого показателя до >5 приводит к активной преципитации фосфата кальция, вызывающей повреждение сосудов, быстрому развитию артериосклероза, кальцификации мягких тканей и блокаде мелких артерий.

В нормальных условиях мезенхимальные и воспалительные клетки поддерживают баланс между про- и антикальцифицирующими регуляторными белками в мягких тканях, что препятствует отложениям апатита. Нарушение этого баланса при повреждении или заболевании приводит к развитию кальциноза. Кристаллы депозитов образуются из фосфата кальция, который, в свою очередь, преобразовывается в гидроксипатит, входящий в минеральный состав костей. Поэтому неорганический фосфат оказывает активирующее действие на сосудистый кальциноз, и этот эффект блокируется пирофосфатом, дефицит которого сопровождается спонтанной кальцификацией.

Проведение бисфосфонатной терапии остеопороза у экспериментальных моделей уменьшало выраженность атеросклероза и образование неоинтимы при деэндоотелизации сонных артерий. Кроме того, в результате приема бисфосфонатов угнеталась кальцификация артерий, вызванная варфарином или витамином D, а у больных ингибировалось прогрессирование коронарной кальцификации. На модели эктопической кальцификации показано, что повышение уровня внеклеточного фосфата индуцирует дифференциацию сосудистых ГМК в остеобластоподобные клетки аналогично тому, что отмечается в кальцифицированных клапанах и атеросклеротических бляшках.

Воспаление, остеопороз, атеросклероз и кальциноз

Существует гипотеза, что сочетание остеопороза, эктопической кальцификации и атеросклероза является следствием их общей патогенетической основы в виде воспаления (Pahmani, 2000). Показано, что клетки сосудистой стенки приобретают остеогенные свойства и способность продуцировать компоненты костного матрикса под влиянием воспалительных и проатерогенных факторов, к которым относятся TGF- β , фосфат и витамин D, тогда как остеопонтин является мощным ингибитором остеогенной дифференциации клеток

Продолжение на стр. 58.

Т.В. Талаева, д.м.н., профессор, В.В. Братусь, д.м.н., профессор,
 ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Сосудистая кальцификация: реальность и гипотезы

Продолжение. Начало на стр. 56.

сосудистой стенки и сосудистой кальцификации (K.C. Johnson, 2006; M. Scatena, 2007).

Кальцификация сосудистой стенки отмечается на самых ранних стадиях развития атеросклероза и воспаления (E. Aikawa, 2007). При этом она является фактором, активирующим атерогенез в результате фагоцитоза моноцитами кристаллов гидроксиапатита, их активации с последующей продукцией провоспалительных медиаторов (I. Nadra, 2005).

У мышей с отсутствием ЛПНП, находящихся на диете западного типа, показано закономерное сочетание атеросклероза с кальцификацией артерий и клапанов сердца, и причиной этого являлось сопутствующее воспаление низкой градации. Неоднократно подтверждено, что ФНО стимулирует минерализацию клеток аорты, а остеогенная программа активируется в условиях как воспаления, так и оксидативного стресса в результате повышения в крови уровня радикалов кислорода, окисленных липидов и липопротеинов.

Общность патогенетических механизмов кальцификации и атеросклероза подтверждается также тем, что развитие обоих процессов связано с вовлечением моноцитарных клеток, которые дифференцируются в сосудистой стенке при атеросклерозе в пенстые клетки, а при остеопорозе — в остеокласты.

В исследовании, в котором принимали участие 135 пациенток с системной красной волчанкой, но без признаков кардиоваскулярной патологии, установлено существование достоверной корреляции между массой периваскулярной жировой ткани и интенсивностью кальцификации грудной аорты и коронарных артерий. Эта зависимость в значительной мере определялась способностью периваскулярной жировой ткани активировать локальное воспаление, так как она сохранялась после учета традиционных факторов кардиального риска, но значительно ослаблялась после учета уровня циркулирующих маркеров воспаления (J.P. Shields, 2013). Результаты экспериментальных и патоморфологических исследований показали, что периваскулярная и интраперикардиальная жировая ткань обуславливает развитие локального воспаления и прогрессирование атеросклероза, и атеросклеротические бляшки не возникают в областях сосудов, лишенных жировой ткани, в частности под миокардиальными мостиками.

Тесная связь сосудистой кальцификации с хроническим воспалительным компонентом атеросклероза определяется модуляторным влиянием провоспалительных цитокинов на гены, регулирующие остеогенную дифференциацию мезенхимальных клеток-предшественников, а также сосудистых ГМК, которые являются мультипотентными.

Существенную роль в предупреждении сосудистой кальцификации играет фетунин — белок, продуцируемый печенью. Он связывается с фосфатом

кальция и сохраняет его в растворимом состоянии. Однако воспаление сочетается со снижением уровня фетуина, что способствует кальцификации сосудистой стенки.

Основой сосудистой кальцификации является остеобластоподобная дифференциация сосудистых ГМК. В сосудистой ткани идентифицированы клетки, которые могут подвергаться остеобластической дифференциации. Среди них перициты и перипитоподобные клетки в микрососудах и интима аорты, ГМК в мидии и миофибробласты в адвентиции. Все эти клетки относятся к одному фенотипу.

Хотя регуляторы подобной дифференциации еще точно не идентифицированы, полагают, что этот процесс регулируется КМБ, который экспрессируется в ГМК и обладает мощным остеогенным действием.

КМБ является представителем семейства TGF- β и принимает участие в развитии и дифференциации различных клеток и тканей, в частности клеток фенотипа остеобластов и хондробластов. Показано, что сосудистая кальцификация, сочетающаяся с атеросклерозом, СД, хроническим поражением почек, отмечается параллельно с обогащением крови КМБ, и его генетическая гиперэкспрессия значительно усиливает сосудистую кальцификацию у мышей с отсутствием апоЕ (Y. Nakagawa et al., 2010). Эндогенным ингибитором КМБ является витамин К-зависимый кальцийсвязывающий матриксный Gla-белок (MGP), который угнетает остеогенную дифференциацию ГМК и уменьшает сосудистую кальцификацию, сосудистое воспаление и атеросклероз у мышей с отсутствием апоЕ (Y. Yao et al., 2010).

КМБ играет определенную роль в сосудистой кальцификации, тогда как его значение для атерогенеза, как и связь между атеросклерозом и сосудистой кальцификацией, полностью не установлены.

Однако кальцификация является, по видимому, не индуктором атеросклероза, а фактором его прогрессирования, и у мышей с отсутствием апоЕ формирование атеромы отмечено на 3-6-й неделях содержания на жировой диете, тогда как кальцификация интимы и мидии наблюдалась только на 16-20-й неделях. При одновременном применении ингибитора костного морфогенного белка остеогенная активность в аорте угнеталась параллельно с уменьшением интенсивности сосудистого воспаления при сохраняющемся атеросклерозе.

В то же время показано, что атеросклеротическое поражение у мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП или апоЕ сочетается с активацией в эндотелии, ГМК и субинтимальных макрофагах сигнального пути, ассоциированного с КМБ, а его эндогенный ингибитор, специфический матриксный гликопротеин, ослабляют развитие как сосудистого воспаления и атеромы, так и кальцификации. **Тесная взаимосвязь атеросклероза и сосудистой кальцификации подтверждается тем, что фармакологическое угнетение КМБ устраняет сосудистую кальцификацию, но этому**

предшествует уменьшение выраженности атеросклероза и сосудистого воспаления. Участие КМБ в атерогенезе определяется его способностью активировать продукцию в ЭЦ активных форм кислорода и модифицировать липопротеины крови (M. Derwall et al., 2012).

По данным радиографии, липидоснижающая терапия замедляет прогрессирование коронарной и клапанной кальцификации, что также подтверждает патогенетическую взаимосвязь атеросклероза и кальциноза.

Сосудистая кальцификация ассоциируется не только с атеросклерозом, но и с уремией, СД.

Анатомически различают атеросклеротическую кальцификацию интимы, сочетающуюся с атеросклерозом и характеризующуюся выраженной очаговостью, и артериальную медианную кальцификацию, более диффузную и являющуюся признаком артериосклероза.

Атеросклеротическая кальцификация является наиболее распространенной формой кальциевой васкулопатии и происходит в результате остеогенной дифференциации субпопуляций сосудистых клеток с воспалительными факторами типа окисленных ЛП и цитокинов. В большинстве клинических исследований показана связь дислипидемии с развитием и прогрессированием сосудистой кальцификации, особенно при учете длительности процесса в виде «холестерина/лет».

В недавних исследованиях показано, что атеросклеротическая минерализация ассоциируется с воспалением на самых ранних стадиях (E. Aikawa et al., 2007). Это означает, что кальцификация в ряде случаев может иметь первичное значение, а развитие атеросклероза связано с воспалением в результате активации моноцитов, фагоцитирующих кристаллы гидроксиапатита с последующей продукцией провоспалительных медиаторов (Nadra, 2005).

Кальцификация мидии артерий с развитием артериосклероза является характерной чертой СД 2 типа и хронической болезни почек.

В последнем случае причиной развития кальцификации мидии артерий является избыток фосфатов в плазме, который способствует образованию фосфата кальция и последующей остеогенной дифференциации сосудистых ГМК. Этот процесс обычно не является ни стенозирующим, ни тромбогенным. В то же время он сочетается с повышенным кардиоваскулярным риском и риском ампутации конечности, так как имеет системный характер, включают макро- и микроваскулярное поражение, а также потенцирует развитие атеросклероза.

Кальцификация сосудов происходит на фоне активации матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и сочетается с дегградацией эластина, метаболиты которого способны дополнительно активировать клеточно-зависимое отложение кальция. Этот процесс особенно выражен при кальцификации аорты у пациентов с синдромом Марфана, а также у больных СД 2 типа. **Одним из факторов, способствующих развитию кальциноза, является применение варфарина.**

Как на экспериментальных моделях, так и у пациентов отмечено наличие так называемого «кальциевого парадокса» — кальцификации сосудов и клапанов сердца в сочетании с остеопорозом (Adler, 2001; Pahmani, 2000). Данные эпидемиологических исследований также свидетельствуют о наличии реципрокных

отношений между артериальной и скелетной минерализацией. В то время как провоспалительные цитокины и липиды способствуют кальцификации сосудистой стенки, они угнетают минерализацию костей (Tintut, 2004), а соединения, которые способствуют минерализации скелета, угнетают ее в сосудистой стенке (Shao, 2010). У лиц с наследственной ГХЕ установлена обратная зависимость между плазменной концентрацией остеокальцина, маркера образования кости, и выраженностью кальцификации аорты (Tintut, 2000). При СД достоверно отмечается сочетание сосудистой кальцификации с остеопорозом, при этом кальцификация артерий является достоверным маркером будущих кардиоваскулярных явлений.

Единая патогенетическая основа остеопороза и кальцификации сосудистой стенки подтверждается наличием общих факторов риска: дефицита эстрогенов, анормалии метаболизма витаминов D и K, дислипидемии, гиперпаратиреоза, хронического воспаления и оксидативного стресса. В последние годы получены данные, свидетельствующие о том, что остеопороз, кальцификация аорты и клапанов сердца, а также атеросклеротическое поражение сосудов — взаимосвязанные патологические процессы (Adler, 2001). У женщин с остеопоротическими переломами отмечено нарастание частоты кальцификации аорты, выраженность которой коррелировала со снижением минеральной плотности костной ткани. Данные компьютерной томографии также свидетельствуют о тесной связи между уменьшением плотности ткани позвоночника, костей конечностей и увеличением содержания кальция в коронарных артериях (Nak, 2000). Помимо этого, у мышей, лишенных гена остеопротегерина, развивается тяжелый остеопороз в сочетании с выраженной кальцификацией сосудов (Vucay, 1998).

Результаты эпидемиологического исследования, в которое были включены 9704 женщин в возрасте старше 65 лет, показали, что выраженное снижение плотности проксимального участка лучевой кости сочеталось с увеличением риска сердечно-сосудистой летальности на 80%. Эти данные свидетельствуют о том, что увеличение частоты остеопороза, эктопической кальцификации и атеросклероза у одних и тех же пациентов невозможно объяснить только неспецифическими возрастными факторами, и указанные заболевания, вероятно, имеют общую патогенетическую основу (Pahmani, 2000).

Эта гипотеза нашла подтверждение в ряде экспериментальных и клинических исследований. Еще в 1997 г. показано наличие в стенке артерии, пораженной атеросклерозом, предшественников остеобластов, которые обладают способностью синтезировать минеральные компоненты, характерные для костной ткани.

СД клинически часто сочетается с остеопорозом на фоне кальцификации артерий, наличие которой является достоверным маркером будущих кардиоваскулярных явлений. В культуре микроваскулярных перицитов показано, что AGEs — продукты гликозилирования белково-липидных комплексов, в частности липопротеинов крови, — активируют как минерализацию, так и развитие воспаления и атеросклероза. Показано, что эти процессы характерны для СД даже без наличия сопутствующей гиперлипидемии.

Результаты компьютерной томографии позволили установить, что кальцификация аорты и коронарных сосудов

обычно прогрессирует параллельно с развитием остеопороза и уменьшением минеральной плотности костей. Однако не ясно, переносится ли кальций из костей в сосудистую стенку, так как кальцификация сосудов не является пассивным процессом и не сочетается с кальцификацией других тканей.

Особое значение имеет способность окисленных ЛПНП, доминантного фактора атеросклеротического поражения сосудов, стимулировать сосудистую минерализацию, опосредованную остеобластоподобными клетками, изолированными из сосудистой стенки. Помимо этого, окисленные ЛПНП индуцируют экспрессию клетками сосудистого эндотелия моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) и макрофагального колониестимулирующего фактора, которые являются индукторами дифференцировки остеокластов, стимулируют в результате резорбцию костной ткани и развитие остеопороза, тогда как TGF- β и витамин D, участвующие в ремоделировании костной ткани, обладают способностью стимулировать активность остеобластоподобных клеток в сосудистой стенке (Pahmani, 2000).

У пациентов с хронической почечной недостаточностью наблюдается ускоренное сочетанное развитие остеопороза и атеросклеротического поражения сосудов. Полагают, что оба процесса связаны с гиперпродукцией паратиреоидного гормона, что приводит к нарушению метаболизма кальция, а также подавлению активности ферментов, регулирующих обмен липопротеинов.

В атеросклеротическом поражении сосудов особо важную роль играет гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО), которые параллельно индуцируют резорбцию костной ткани (Woods, 2000) и вызывают эктопическую кальцификацию сосудистой стенки. Все эти эффекты отмечены у мышей при применении экзогенного ФНО. Наконец, одним из универсальных механизмов как атеросклеротического поражения сосудов, так и остеопороза у женщин в постменопаузе, является дефицит эстрогенов, а у больных системными ревматическими заболеваниями — длительное применение глюкокортикоидов.

В проведенных недавно экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что применение гиполипидемических препаратов (статинов) не только снижает кардиоваскулярную летальность, но и оказывает антиостеопоротический эффект благодаря их противовоспалительному действию (Edwards, 2000; Chung, 2000). Использование у крыс, подвергнутых овариэктомии, симвастина в дозе 1-10 мг/кг в течение 35 дней ингибировало развитие остеопороза и остеонекроза, приводило к усиленному формированию костной ткани, увеличению объема трабекулярных костей (позвоночника, бедренной кости) на 40-90%. Терапия статинами пациентов с СД 2 типа ассоциировалась с возрастанием экспрессии КМБ-2, который является активатором дифференцировки остеобластов с увеличением минеральной плотности костной ткани и снижением риска переломов бедра.

В то же время не во всех клинических наблюдениях, в которых определяли уровни циркулирующих факторов воспаления, подтверждалась его ведущая роль в развитии сосудистой кальцификации. Так, в метаанализе результатов 12 исследований показано, что даже наличие в ряде исследований зависимости между кальцификацией коронарных

артерий и маркерами воспаления (С-реактивным белком — СРБ, фибриногеном, ММР-9, МСР-1, резистином, фосфолипазой A₂, ИЛ-6, ФНО и фактором роста фибробластов утрачивалось после учета индекса массы тела (ИМТ) и ожирения. В исследовании Wang et al. установлено наличие достоверной связи между плазменным уровнем СРБ и индексом кальцификации коронарных артерий, но учет ИМТ резко ослаблял эту зависимость, особенно у женщин. В исследовании, в котором приняли участие 914 бессимптомных пациентов, имеющих в анамнезе ИБС, установлена слабая связь кальцификации коронарных артерий с уровнем СРБ, которая сохранялась после учета традиционных факторов риска, но утрачивалась после учета ИМТ. В исследовании пациентов (n=354) пожилого возраста с артериальной гипертензией установлена зависимость между интенсивностью кальцификации коронарных артерий и уровнями СРБ и фибриногена. После учета ИМТ сохранялась зависимость только с фибриногеном, но не СРБ. Более того, в исследовании Redberg и соавт. у женщин в постменопаузе, без ИБС, но с наличием по меньшей мере одного фактора риска установлена обратная зависимость между СРБ и кальцификацией коронарных артерий. В ее отсутствие повышенный уровень СРБ отмечался вдвое чаще, чем у женщин с балльной оценкой кальцификации, превышавшей 50. В исследовании Dallas Heart Study (Deo et al.) с участием 3499 лиц установлена связь между МСР-1 и индексом кальцификации коронарных артерий >10. Ее распространенность равнялась 1,30; 1,60 и 2,02 соответственно во 2-4-й квартилях содержания МСР-1. Однако эта связь утрачивалась после учета традиционных факторов риска и СРБ.

Отсутствие достоверной связи между активностью воспаления и интенсивностью сосудистой кальцификации может в значительной степени определяться тем, что активность воспаления определяют не по локальному содержанию его медиаторов непосредственно в сосудистой стенке, а по их концентрации в плазме крови, хотя зависимость между ними имеет далеко не линейный характер.

Цитокиновая регуляция ремоделирования и кальциноза сосудистой стенки

Процессы, определяющие патологическое ремоделирование сердца и сосудистой стенки, связаны с участием матриксных регуляторных гликопротеинов, которые не обнаруживаются в физиологических условиях, но образуются в высоких концентрациях при повреждении, сочетающемся с активацией воспаления.

Первые факты, подтверждающие первичную роль воспаления в патогенезе сосудистой кальцификации, были получены в исследованиях на мышах с экспериментальным атеросклерозом, у которых в Т-лимфоцитах и макрофагах в зоне поражения установлена прямая связь с повышением экспрессии провоспалительного транскрипционного фактора NF- κ B с остеобластической дифференциацией сосудистых ГМК и интерстициальных клеток клапанов. Установлено, что экспрессия КМБ в сосудистые ГМК атеросклеротической бляшки с последующей их остеогенной дифференциацией значительно возрастает при СД, МС, АГ, в основе чего лежит действие ФНО, окисленных липидов и липопротеинов, перекиси водорода, высокого внутрисосудистого давления.

У мышей с отсутствием остеопротегерина — матриксного гликопротеина, который является эндогенным ингибитором NF- κ B и обладает противовоспалительным действием, происходит интенсивное образование остеокластов с выраженным остеопорозом и сочетанным развитием тяжелой медианной и интимальной кальцификации артерий (Shao, 2010). Применение остеопротегерина как у этих мышей, так и у особей с отсутствием рецепторов ЛПНП, ограничивало сосудистую кальцификацию (Busay, 1998), однако это не сочеталось с угнетением атерогенеза, что свидетельствует о возможном независимом характере развития атеросклероза и кальциноза сосудистой стенки (Morony, 2008).

Остеопротегерин — соединение семейства ФНО — является одним из основных связующих звеньев между костным и сосудистым метаболизмом.

Остеопротегерин является непрямым ингибитором остеокластов, препятствует дифференциации в них клеток-предшественников. У мышей с отсутствием остеопротегерина возникает остеопороз со множеством переломов и с параллельной кальцификацией артерий (Busay, 1998). У крыс наличие остеопротегерина препятствует сосудистой кальцификации, стимулированной варфарином.

Остеопротегерин функционирует как антагонист RANKL — активатора NF- κ B, экспрессия которого установлена в Т-лимфоцитах и макрофагах вблизи атеросклеротического поражения и который приводит к дифференциации предшественников моноцитов/макрофагов в остеокласты. RANKL стимулирует также продукцию КМБ в сосудистых ГМК и интерстициальных клетках клапанов, способствуя их остеогенной дифференциации (Cohen, 2006; Collin, 2004). Так как остеопротегерин ингибирует развитие остеопороза и накопление кальция в сосудистой стенке, у мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП экзогенное применение остеопротегерина значительно ослабляло кальцификацию стенки артерий и остеохондрогенную дифференциацию аорты, однако без угнетения атерогенеза (Morony, 2008). У апоЕ-дефицитных мышей применение остеопротегерина также не оказывало влияния на размер атеросклеротического поражения, но сопровождалось уменьшением количества макрофагов и Т-лимфоцитов, снижением уровня ФНО и активности ММР, увеличением толщины капсулы и стабилизацией бляшки.

Показано, что сосудистая кальцификация при атеросклерозе наблюдается только в тех случаях, когда он сочетается с выраженным системным воспалением, прежде всего при отсутствии рецепторов ЛПНП, СД 2 типа и ожирении. Применение инфликсимаба — блокатора ИЛ-6 у диабетических мышей с отсутствием ЛПНП предупреждало кальцификацию артерий и клапанов сердца в отсутствие изменений липидного профиля и содержания в крови глюкозы, но на фоне снижения активности воспаления и оксидативного стресса (Al-Aly, 2007; Schreyer, 2002; Busay, 1998). Аналогичные изменения отмечены также у мышей с ожирением, у пациентов с СД на фоне системного воспаления низкой градации и возрастанием концентрации циркулирующего ФНО (Mavridis, 2008).

В то же время сосудистая кальцификация не характерна для апоЕ-дефицитной модели атеросклероза, у которой,

несмотря на выраженное атеросклеротическое поражение, не развивается системное воспаление и не повышается концентрация циркулирующего ФНО (Mavridis, 2008). Однако введение мышам липополисахарида сопровождалось развитием интенсивной сосудистой кальцификации параллельно с повышением уровня ФНО (Bont, 1999). Помимо этого, у мышей с отсутствием апоЕ и остеопротегерина значительно увеличивались выраженность и распространенность атеросклеротического поражения, размер зон кальцификации в стенке аорты.

К числу важнейших факторов сосудистого ремоделирования и кальцификации относится также остеопонтин — многофункциональный гликопротеин, который является представителем семейства матриксно-клеточных цистеинсодержащих протеинов, принимает участие в процессах регенерации костной ткани и продукции цитокинов, адгезии и миграции в сосудистую стенку, а также дифференциации макрофагов, ЭЦ, ГМК, лимфоцитов и фибробластов. В недавних исследованиях была описана роль остеопонтина как ингибитора сосудистой минерализации (Speer, 2002), а также определено его участие в развитии кардиоваскулярной патологии (Scatena, 2007).

Остеопонтин экспрессируется в мигрирующих в неоинтиму и пролиферирующих сосудистых ГМК, ангиогенных ЭЦ, а также в макрофагах после повреждения и при развитии рестеноза. Показано, что при баллонной денудации сонной артерии наличие остеопонтина сочеталось с утолщением медианного слоя и образованием неоинтимы (Isoda, 2002).

В атеросклеротических поражениях отмечена высокая экспрессия остеопонтина, особенно в сочетании с макрофагами и пенстыми клетками, минерализацией матрикса (Kwon, 2000). На модели атеросклероза, воспроизведенной у мышей с отсутствием апоЕ и инфузией ангиотензина II в течение 4 нед, отсутствие остеопонтина ассоциировалось с уменьшением выраженности поражения, ослаблением апоптоза макрофагов, снижением активности ММР, что свидетельствовало о возможной роли остеопонтина в разрушении бляшки. Аналогичным образом у мышей с одновременным отсутствием апоЕ, рецепторов ЛПНП и остеопонтина отмечено значительное уменьшение площади поражения, увеличение количества пролиферирующих клеток (Strom, 2010).

Остеопонтин локализуется в кальцифицированных атеросклеротических бляшках, в которых он экспрессируется макрофагами, ГМК и ЭЦ. Показано, что остеопонтин является важнейшим ингибитором кальцификации, его плазменный уровень повышен у пациентов с ИБС пропорционально выраженности сосудистого поражения и независимо от традиционных факторов риска (Ohmori, 2003; Scatena, 2007). Остеопонтин напрямую угнетал кальцификацию ГМК аорты быка в культуре (Wada, 1999) и кальцификацию клапанов аорты in vivo.

Остеопонтин способствует также резорбции кальцификатов посредством активации остеокластоподобных клеток. Мыши с отсутствием остеопонтина характеризуются ускоренной кальцификацией аорты.

Остеопонтин интенсивно экспрессируется при хронических и аутоиммунных

Продолжение на стр. 60.

Т.В. Талаева, д.м.н., профессор, **В.В. Братусь**, д.м.н., профессор,
 ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України, г. Київ

Сосудистая кальцификация: реальность и гипотезы

Продолжение. Начало на стр. 56.

процессах и специфически локализуется внутри и вокруг воспалительных клеток. Он способствует рекрутированию моноцитов/макрофагов, а также регулирует продукцию цитокинов в моноцитах, дендритных клетках и Т-лимфоцитах; классифицируется как цитокин Th1-клеток и активирует воспалительный процесс при ряде патологических ситуаций, включая атеросклероз. Хотя остеопонтин не обнаруживается в нормальном миокарде, его наличие установлено при развитии гипертрофии и недостаточности сердца (G. Singh et al., 1999). При инфаркте миокарда остеопонтин обуславливает миграцию и пролиферацию миофибробластов с накоплением внеклеточного матрикса и неангиогенезом, а при его генетическом отсутствии резко замедляется рубцевание и заживление миокарда. Эти эффекты реализуются посредством стимуляции ряда факторов роста (TGF- β , сосудистого эндотелиального фактора роста – VEGF), что способствует предотвращению развития аневризмы и разрыва стенки желудочка (Edelberg, 2003).

У мышей с селективной гиперэкспрессией остеопонтина в кардиомиоцитах продолжительность жизни снижается в 2-3 раза. У этих животных отмечены дилатация желудочков и систолическая дисфункция, а при гистологическом анализе выявлены гибель кардиомиоцитов, тяжелый фиброз и инфильтрация воспалительных клеток, прежде всего Th1-клеток с цитотоксической активностью. Отсутствие остеопонтина нарушает иммунный ответ 1 типа, тогда как стимуляция Т-клеток остеопонтином сочетается с экспрессией ими γ -интерферона (γ -ИФН) и лиганда CD40 (CD40L). Остеопонтин также повышает выживаемость активированных Т-клеток и способствует прогрессированию аутоиммунных процессов.

Концентрация остеопонтина в миокарде существенно возрастает при СД 2 типа, кардиопатии, ожирении (Gomez-Ambrosi, 2007), атеросклерозе, инфаркте миокарда, сердечной недостаточности, инсульте, а также при образовании неонимы после сосудистых вмешательств (Trueblood, 2001; Del Ry, 2004). Установлена прямая зависимость между содержанием остеопонтина и выраженностью кальцификации атеромы, жесткостью сосудистой стенки (Wallin, 2001; Guerin, 2007), а также риском артериальной окклюзии и тромбоза (Takahashi, 2009).

 Полагают, что остеопонтин является связующим звеном между провоспалительной активацией и нарушением диастолической функции миокарда, играет важную роль в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности.

Стимуляция Th1-лимфоцитов приводила к повышению экспрессии остеопонтина в тесной ассоциации с накоплением внеклеточного фибриллярного коллагена и развитием диастолической дисфункции.

По данным S. Del Ry (2004), циркулирующий остеопонтин обнаруживается

в плазме крови пациентов с сердечной недостаточностью в концентрации, тесно сочетающейся с тяжестью клинической картины заболевания, негативно коррелирует с фракцией выброса левого желудочка и позитивно – с плазменной концентрацией мозгового натрийуретического пептида – известного маркера неблагоприятного прогноза (Soejima, 2007).

Для остеопонтина характерно наличие провоспалительного и противовоспалительного действия (Ashkar, 2000; Denhardt, 2001; Mazzali, 2002). Отмечена выраженная экспрессия остеопонтина в миокарде пациентов с ишемической, гипертрофической и дилатационной кардиомиопатией; основным источником его продукции в этих условиях являются кардиомиоциты.

Показано, что митогенное действие ангиотензина II и его способность вызывать ремоделирование миокарда и сосудистой стенки в значительной степени опосредовано возрастом продукции остеопонтина, а применение ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы сопровождалось угнетением его экспрессии (Hatanaka, 2005; Zhang, 2008). Остеопонтин принимает активное участие в атерогенезе, в частности в кальцификации атеромы, и обеспечивает стабильность покрышки в перешейке (Zahradka, 2008; Sinha, 2009); он также обуславливает гипертрофию меди артериол клубочка почек и сосудов петли Генле с развитием канальцевой дисфункции и нефроангиосклероза.

Остеопонтин не только обуславливает минерализацию костей, но и участвует в развитии воспалительного ответа, особенно при аутоиммунных заболеваниях, а также способствует рекрутированию макрофагов и Т-клеток в зону воспаления (Scatena, 2007; Mazzali, 2002). Экспрессия остеопонтина в кардиомиоцитах и воспалительных клетках резко возрастает при миокардите и приводит к развитию дилатационной кардиомиопатии, обусловленной инфильтрацией и активацией цитотоксических CD8⁺ Т-клеток. Об этом свидетельствует повышенное интрамиокардиальное содержание цитотоксических белков типа перфорина и гранзима, что приводит к разрушению кардиомиоцитов.

При инфаркте миокарда отмечена усиленная экспрессия остеопонтина в резидентных миокардиальных макрофагах, а при гипертрофии сердца основным продуцентом остеопонтина являются кардиомиоциты. При корреляционном анализе экспрессия остеопонтина сочеталась с переходом от гипертрофии миокарда к сердечной недостаточности пропорционально ее выраженности (Singh, 1999).

Помимо этого, остеопонтин регулирует активность остеокластов, способствует резорбции костной ткани; у животных с отсутствием остеопонтина отмечаются повышенная минерализация и ломкость костей (Ohmori, 2003).

Остеопонтин экспрессируется клетками, участвующими в репарации и ремоделировании почек, сердца и сосудов.

В недавно проведенных исследованиях показано, что остеопонтин является главным ингибитором сосудистой кальцификации и активатором резорбции минеральных отложений (Speer, 2002; Steitz, 2002). Поэтому он рассматривается рядом исследователей как потенциальное терапевтическое средство, позволяющее ингибировать патологическую минерализацию сосудов и клапанов сердца (Giachelli). Однако в реальных условиях ангиопротекторное действие остеопонтина оказалось неоднозначным; его трансгенная гиперэкспрессия у мышей с атеросклерозом сочеталась с возрастанием зоны поражения (Chiba, 2002), а у мышей с сочетанным отсутствием apoE и продукции остеопонтина площадь поражения была значительно уменьшена (Matsui, 2003). В то же время, несмотря на уменьшение выраженности поражения, бляшки у мышей с отсутствием продукции остеопонтина были более интенсивно кальцифицированы.

Экспрессия остеопонтина в поврежденной сосудистой стенке и предшествениках ЭЦ костномозгового происхождения способствует реэндотелизации, его наличие также сопряжено с регенерацией кости и неангиогенезом. После деэндотелизации усиленная экспрессия остеопонтина сочеталась с активной пролиферацией и миграцией ЭЦ с максимумом эффекта между 8 ч и 2 нед, тогда как к концу 6-й недели, после завершения реэндотелизации, его уровень возвращался к исходному значению.

Благодаря способности оказывать ангиогенное действие остеопонтин влияет на развитие коллатералей, и его генетическое отсутствие нарушает развитие постишемической неоваскуляризации (Duvall, 2008). Так, ишемия конечности после частичной перевязки бедренной артерии в течение 5 дней сопровождалась более чем 20-кратным возрастанием экспрессии мРНК остеопонтина с сопутствующим возрастанием образования коллатералей, тогда как при генетическом отсутствии остеопонтина нарушалось развитие сети коллатералей.

Остеопонтин защищает ЭЦ от апоптоза, и это действие осуществляется через активацию гена остеопротегерина, уровень экспрессии которого под действием остеопонтина возрастает в 5-7 раз. Однако подобный эффект полностью утрачивался в условиях воспаления при наличии ФНО.

В сосудистых клетках неповрежденных артерий мРНК остеопонтина отсутствует, но он идентифицирован в бляшках, главным образом в макрофагах, ГМК и ЭЦ. Экспрессия остеопонтина стимулируется ИЛ-1 β , глюкокортикоидами, VEGF и FGF так же, как и эстрогеном. Остеопонтин является одним из главных компонентов костного матрикса, он служит как адгезивный субстрат для ГМК и ЭЦ и является хемотаксическим агентом для ГМК. Содержание остеопонтина коррелирует с интенсивностью обмена и ремоделирования кости.

Хотя остеопонтин как цитокин Th1 является активатором макрофагов и принимает активное участие в различных хронических воспалительных процессах, включая атеросклероз, он способствует также процессу заживления тканей и является мощным ингибитором минерализации и сосудистой кальцификации (Blum, 2012).

Результаты современных исследований свидетельствуют о том, что остеопонтин обладает сложным действием, сочетающим антикальцифицирующее с провоспалительным. Он может играть как патогенную,

так и защитную роль в развитии диабетического атеросклероза у мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП, так как способствует раннему накоплению кальция в сосудистой стенке, но ограничивает адвентициальный и интрамуральный фиброз. В исследовании, проведенном на мышках с СД и отсутствием рецепторов ЛПНП, содержание на жировой диете в течение месяца сопровождалось 3-кратным накоплением кальция в сосудистой стенке аорты, тогда как у мышей с генетическим отсутствием остеопонтина кальцификация была значительно менее выраженной, сопоставимо оксидативному стрессу. Однако в конце 2-го месяца не было отмечено различий в выраженности кальциевых депозитов между контрольной и испытуемой группами; отсутствие остеопонтина не отражалось также на уровне глюкозы, триглицеридов и общего ХС в крови. Эти данные свидетельствовали о том, что остеопонтин способствовал кальцификации аорты в ранней фазе, но ограничивал ее кальцификации при прогрессировании процесса (Shao, 2011).

В одном из исследований было показано, что остеопонтин является ответственным за развитие ожирения, ИР и СД, ГТЕ, ГХЕ и прогрессирующей кальцификации артерий при содержании на жировой диете мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП (Al-Aly, 2007). В то же время в другом исследовании остеопонтин активировал клеточную адгезию и миграцию, но ингибировал отложение кальциевых депозитов (Scatena, 2007; Jono, 2000). Объяснение этому было получено в дальнейших исследованиях, в которых установлено, что остеопонтин уменьшает выраженность кальциевых отложений только в интактной фосфорилированной форме. Однако под действием тромбина и других протеолитических ферментов крови, которые активируются в условиях воспаления, из остеопонтина образуется N-терминальный фрагмент, который обладает провоспалительным, проангиогенным и проостеогенным эффектами и способствует активации ММР-9. Этот фрагмент обнаруживается в местах кальцификации клапанов аорты в тесной корреляции с активностью тромбина (Shao, 2011).

Заключение

Таким образом, анализ приведенных данных позволяет сделать вывод, что **сосудистая кальцификация, атеросклероз и остеопороз являются самостоятельными процессами. Однако они связаны рядом общих патогенетических факторов, ведущими среди которых являются воспаление и активация свободнорадикального окисления. Помимо этого, сосудистая кальцификация и атеросклероз обладают взаимопотенцирующим действием.** В ряде патологических ситуаций (при СД 2 типа, ожирении, системных ревматических заболеваниях, сочетающихся с интенсивным хроническим воспалением) сосудистый кальциноз может развиваться независимо от атеросклероза, но значительно повышать интенсивность его прогрессирования. При традиционном течении атеросклероза в отсутствие выраженного системного воспаления кальциноз развивается уже на фоне атеросклеротической бляшки в сочетании с ее фиброзом. Это означает, что наличие выраженной сосудистой кальцификации можно рассматривать как неспецифический маркер атеросклероза и ИБС, однако отсутствие кальцификации не исключает наличия атеросклероза и риска его прогрессирования.

**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

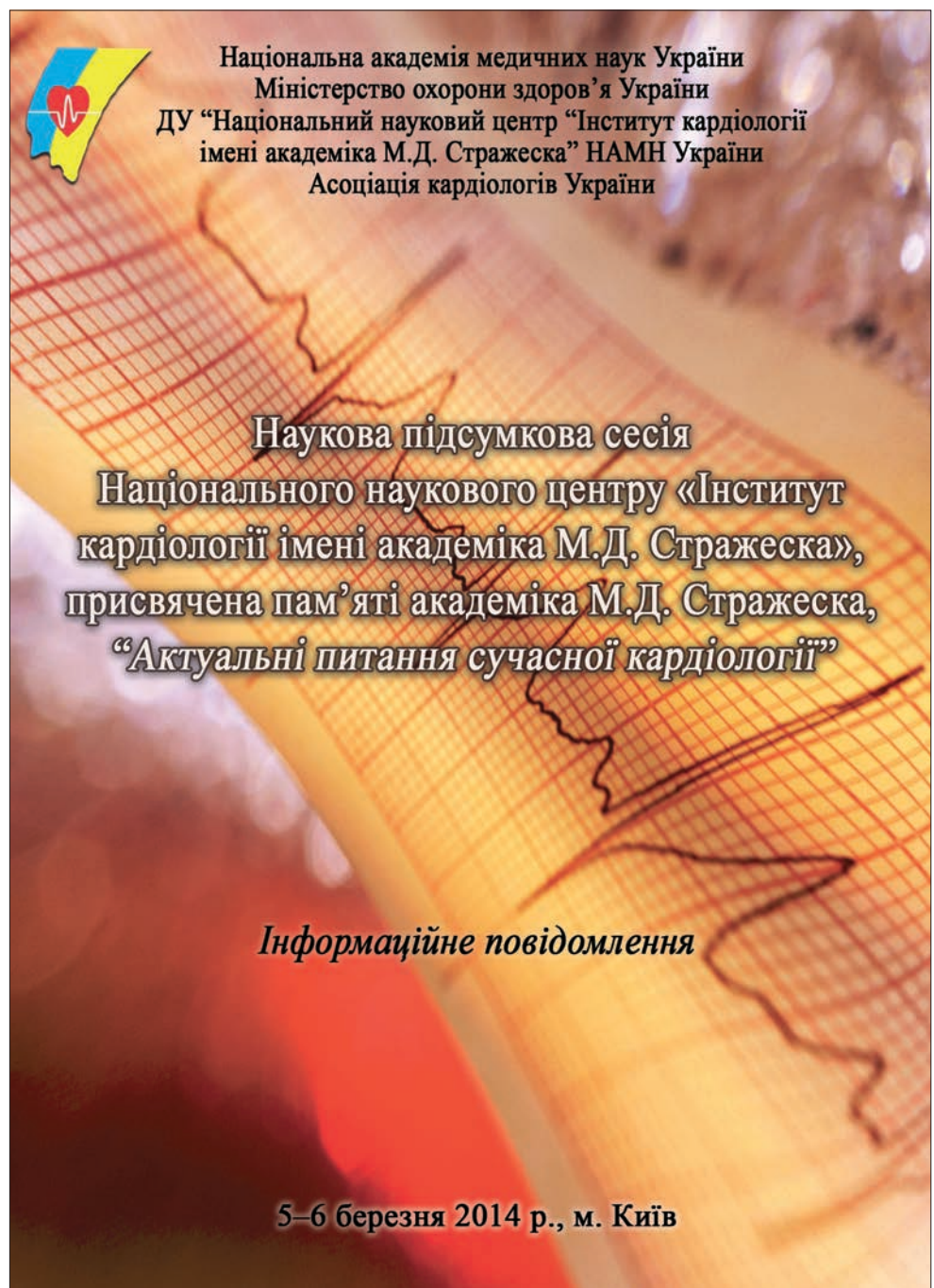
ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день

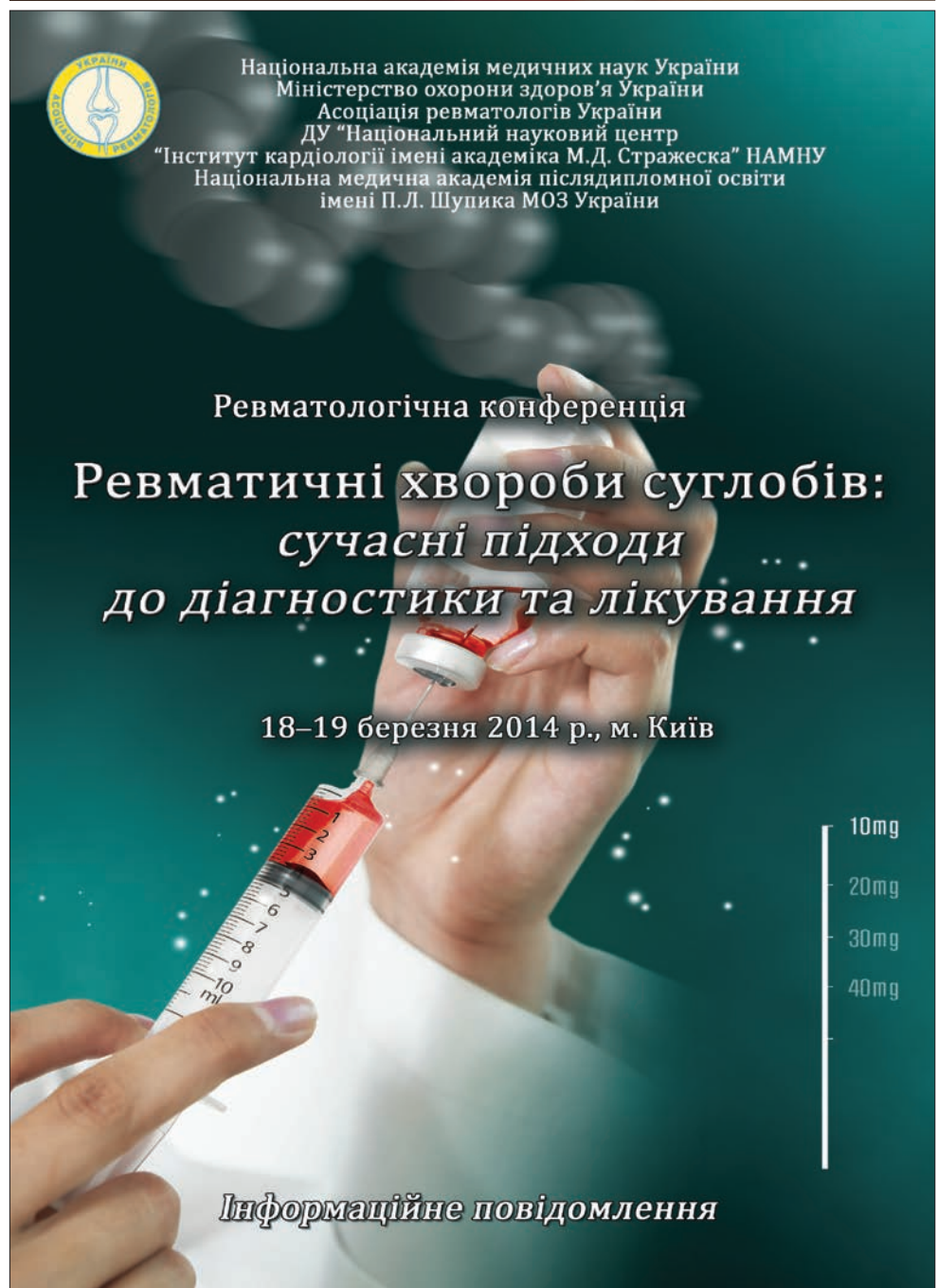


Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології
імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
Асоціація кардіологів України

Наукова підсумкова сесія
Національного наукового центру «Інститут
кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»,
присвячена пам'яті академіка М.Д. Стражеска,
«Актуальні питання сучасної кардіології»

Інформаційне повідомлення

5–6 березня 2014 р., м. Київ



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

Ревматологічна конференція
Ревматичні хвороби суглобів:
сучасні підходи
до діагностики та лікування

18–19 березня 2014 р., м. Київ

Інформаційне повідомлення

10mg
20mg
30mg
40mg

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



**ЕНБРЕЛ – розчинний рецептор ФНП –
імітує дію природніх 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 важкого 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 важкого бляшкового псоріаза 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 хвилин). 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 сульфалазином 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.

Е.О. Гармиш, к.м.н., отдел некоронарогенных заболеваний сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Индивидуализированный подход в лечении спондилоартритов: трудности выбора терапии

Последние десятилетия развития здравоохранения и фармации внесли существенный вклад в понимание механизмов развития ревматических болезней и привели к появлению абсолютно нового класса лекарственных препаратов – биологических агентов. У пациентов с аксиальными и периферическими формами спондилоартритов и анкилозирующим спондилитом (АС) наиболее эффективными препаратами в отношении достижения ремиссии и улучшения прогноза являются блокаторы фактора некроза опухоли (ФНО).



В последние пять лет большинство из проведенных и опубликованных многоцентровых клинических исследований связаны с применением блокаторов ФНО, в которых продемонстрированы убедительные доказательства их высокой терапевтической эффективности. В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке зарегистрировано пять препаратов данного класса: инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб пегол. Накоплен большой опыт постмаркетингового применения этих препаратов благодаря существованию регистров. Согласно международным рекомендациям блокаторы ФНО являются препаратами выбора в лечении аксиальной формы спондилоартритов в связи с отсутствием эффекта от применения небиологических болезньюмодифицирующих препаратов, по данным доказательной медицины. Их применение является обоснованным в случае отсутствия эффекта от применения НПВП в адекватных дозах в течение трех месяцев. Получены доказательства эффективности блокаторов ФНО не только на ранних стадиях заболевания, но и на более поздних с наличием остеофитов. Согласно данным больших международных регистров приверженность к лечению блокаторами ФНО в течение года у пациентов с АС превышает таковую при ревматоидном артрите. Данный факт подтверждает наличие достаточного терапевтического эффекта в течение многих лет их применения. Однако, несмотря на обилие данных доказательной медицины и наличие рекомендаций, проблема выбора оптимального лекарственного средства для лечения АС не только не теряет своей актуальности, но и приобретает новое звучание. Вопросом первостепенной важности при назначении биологических препаратов является предоставление врачом предварительной гарантии наступления частичной или полной ремиссии у предполагаемого пациента. Следующим вопросом остается выбор препарата с учетом пути введения, его кратности, минимизации побочных явлений. По данным профессора Й. Зипера (2008), предиктором хорошего ответа на терапию блокаторами ФНО является длительность заболевания менее 10 лет, высокий уровень С-реактивного протеина и МРТ-признаки активного воспаления в телах позвонков или костях таза. Так, в случае сочетания уровня С-реактивного протеина 40 мг/л со значительным костным отеком в телах позвонков (МРТ-счет 11) у пациента с длительностью болезни менее 10 лет вероятность достижения BASDAI 50 составляет 99,1%. Не менее важным в клинической практике является разграничение воспалительной и механической боли. Развитие остеофитов и анкилозов на более поздних стадиях заболевания сопровождается изменением характера болевого синдрома: изменяется суточный ритм боли с максимальной выраженностью как в утренние, так и в вечерние часы после дневной статической нагрузки. Непродолжительная утренняя скованность может быть обусловлена развитием вторичного спондило- и остеохондроза, внезапное появление острой боли в определенном отделе позвоночника требует дифференциальной диагностики со спонтанными переломами. Учитывая многогранность клинических проявлений спондилоартрита на разных стадиях заболевания и сложность медикаментозного лечения, в 2010 году были сформулированы следующие положения обновленного консенсуса ASAS/EULAR по лечению АС.

Общие принципы

– Лечение пациента с АС должно быть индивидуализировано согласно текущим проявлениям заболевания (аксиальные, периферические, энтезиальные, экстраартикулярные проявления).

– АС – потенциально тяжелое заболевание с разнообразными клиническими проявлениями, которое требует мультидисциплинарного терапевтического подхода под контролем ревматолога.

– Основная цель лечения пациентов с АС – обеспечить максимальную продолжительность высокого качества

жизни путем контроля интенсивности воспаления и симптомов заболевания, предупреждения прогрессирования структурных изменений, сохранения/нормализации функции и социальной активности.

– Целью лечения АС является достижение наилучших результатов, и основанием для него служит совместное решение врача и пациента.

– Лечение должно быть назначено с учетом текущих симптомов, их интенсивности и наличия прогностических факторов, общего клинического статуса (пол, возраст, коморбидность, сопутствующая терапия, психосоциальные факторы).

Медикаментозное лечение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):

– НПВП, включая коксибы, рекомендованы как препараты первой линии у пациентов с болью и скованностью;

– наличие сердечно-сосудистых, гастроинтестинальных и почечных факторов риска необходимо принимать во внимание при назначении НПВП.

Глюкокортикоиды (ГК):

– системное применение ГК при аксиальной форме не имеет доказательной базы.

Болезньюмодифицирующие противоревматические препараты (БМПП):

– не существует доказательств эффективности БМПП для аксиальной формы спондилоартрита;

– сульфасалазин может быть назначен пациентам с периферическим артритом.

Блокаторы ФНО:

– должны быть назначены пациентам со стабильно высокой активностью, несмотря на стандартное лечение согласно рекомендациям ASAS;

– нет доказательств различия в эффективности при использовании имеющихся блокаторов ФНО;

– замена одного блокатора ФНО на другой может иметь преимущества, особенно у пациентов с потерей эффекта;

– нет доказательств относительно использования других биологических агентов у пациентов с АС.



Рис. 1. Сакроилеит III рентгенографической стадии по данным обзорной рентгенографии таза

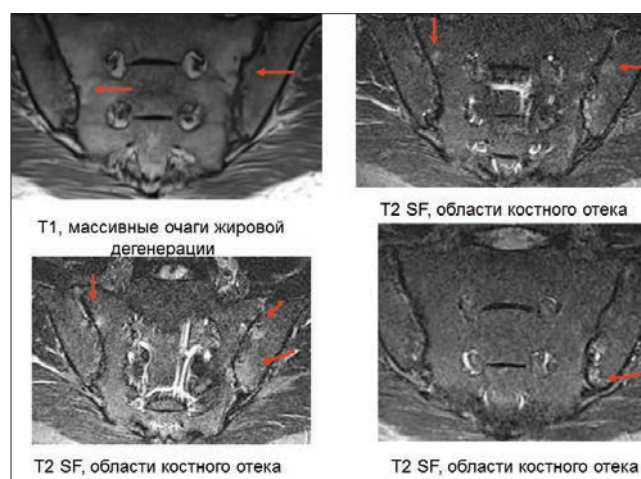


Рис. 2. Признаки сакроилеита по данным МРТ

Актуальность индивидуализированного подхода и эффективность практического применения данных рекомендаций наглядно демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Пациент 39 лет обратился в клинику Украинского ревматологического центра, расположенного на базе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины в марте 2011 г.

Анамнез болезни: болеет около 10 лет, наблюдался у невропатолога по поводу радикулита, у травматолога по поводу пяточной шпоры. В январе 2011 г. после психоэмоционального стресса возникло резкое обострение заболевания: развились боли во всех отделах позвоночника, ахиллобурситы, скованность в течение всего дня, лихорадка до 38,5°C. Госпитализирован по месту жительства, в феврале 2011 г. проведена мини-пульс-терапия метилпреднизолоном с его последующим назначением в таблетках в суточной дозе 12 мг и НПВП.

Сопутствующие заболевания:

- гипертоническая болезнь в течение 10 лет; КВР 4%;
- нарушение толерантности к углеводам (HbA_{1c} 6,27%);
- дислипидемия;
- гиперурикемия;
- семейный анамнез по сердечно-сосудистой смертности;
- синдром раздраженного кишечника, холестероз желчного пузыря.

Объективно на момент осмотра: скованность в течение 4 часов, воспалительная боль во всех отделах позвоночника, температура тела 37,2-37,5°C, ахиллобурситы, подпяточный бурсит, энтезиты, двусторонний сакроилеит III рентгенологической стадии, сакроилеит по данным МРТ (рис. 1, 2). Экскурсия грудной клетки – 1 см, лямбальная флексия (тест Шобера) – 3 см, латеральная лямбальная флексия – 7 см, расстояние от козелка до стены – 12 см, угол поворота головы – 45°, BASMI – 3, BASDAI – 7, HLA-B27+, CRPhs – 43 мг/л, Hb – 114 г/л, лейкоциты – 11,3×10⁹/л, СОЭ – 34 мм/ч. Установлен диагноз: АС с поражением всех отделов позвоночника, Re-II, ФК-II, крестцово-подвздошных сочленений – двусторонний сакроилеит, Re-III, ФК-II, подпяточный бурсит, энтезиты.

Назначен инфликсимаб 5 мг/кг, который согласно инструкции пациент принимал в течение 84 недель (с 03.2011 по 07.2012). Уже после первой инфузии у пациента полностью восстановились функциональные показатели подвижности позвоночника (индекс BASMI – 0), достигнуто 50% улучшение по индексу BASDAI, снижена доза ГК с последующей полной отменой. В связи с ремиссией заболевания пациент прекратил прием инфликсимаба через 84 недели лечения – в июле 2012 г. В марте 2013 г. развился рецидивирующий синовит правого коленного сустава. Внутрисуставное введение ГК и прием НПВП оказались неэффективны. В последующем возобновились боли в позвоночнике воспалительного характера, утренняя скованность. В связи с необходимостью сохранения активной трудовой деятельности и высокого качества жизни совместно с пациентом принято решение о возобновлении приема блокаторов ФНО. Был назначен адалимумаб в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели. После первой инъекции наблюдалось полное купирование болевого синдрома и синовита, затем при последующих инъекциях симптомы рецидивировали, развилось резкое обострение заболевания, которое привело к госпитализации и временной нетрудоспособности. С наибольшей вероятностью данный факт можно рассматривать как развитие синдрома иммуногенности, при котором в организме

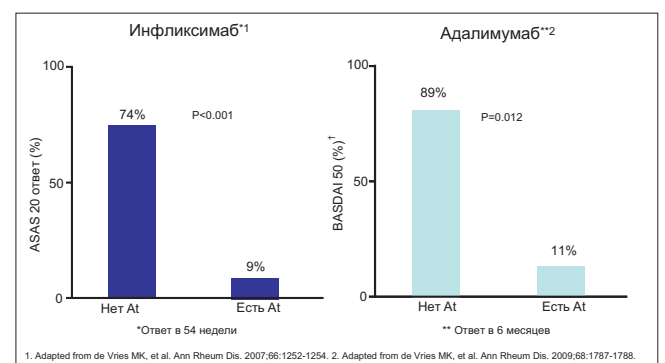


Рис. 3. Клинический ответ у пациентов с АС при наличии нейтрализующих антител к препарату

Продолжение на стр. 64.

Е.О. Гармиш, к.м.н., відділ некоронарогенних захворювань серця і клінічної ревматології ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України, г. Київ

Индивидуализированный подход в лечении спондилоартритов: трудности выбора терапии

Продолжение. Начало на стр. 63.

образуются нейтрализующие лекарственный препарат антитела, приводя к утрате его терапевтического эффекта (рис. 3). Во время госпитализации по месту жительства были назначены ГК внутривенно капельно с кратковременным эффектом. В период принятия решения о дальнейшей тактике лечения, в том числе и обсуждения вопроса о возобновлении терапии инфликсимабом, с целью купирования воспалительной активности пациент самостоятельно превышал суточные дозы НПВП. Периодически производил инъекции дексаметазона, что на фоне сопутствующей патологии привело к развитию острого коронарного синдрома. Было проведено стентирование. После этого назначен метилпреднизолон в дозе 4 мг/сут, оптимизирована гипотензивная и антиагрегантная терапия. В сложившейся ситуации выбор болезньюмодифицирующей терапии вызывал затруднения. Рассматривался вопрос инициации терапии сульфасалазином или назначение третьего, после предшествующей неэффективности адалимумаба, блокатора ФНО.

Значительное увеличение суточного количества таблеток в результате назначения сульфасалазина в дозе 3 г могло существенно снизить приверженность пациента к лечению. Кроме того, нельзя было не принимать во внимание результаты исследования ASCEND, в котором проводили сравнительное изучение эффективности сульфасалазина в дозе 3 г/сут и этанерцепта в дозе 50 мг/нед в течение 16 недель. Результаты этого исследования свидетельствуют о значительных преимуществах этанерцепта при аксиальных и периферических проявлениях АС по всем критериям оценки эффективности, включая частоту частичной ремиссии и показатели функциональной способности (рис. 4, 5). Уже через 2 недели лечения количество пациентов, достигших ASAS 40 в группе этанерцепта, более чем вдвое превышало таковое в группе сульфасалазина (рис. 6), поэтому было принято решение в пользу назначения блокатора ФНО этанерцепта.

В нашем случае пациенту был назначен этанерцепт 50 мг/нед подкожно в течение 24 недель. В процессе лечения полностью восстановлены трудоспособность и социальная

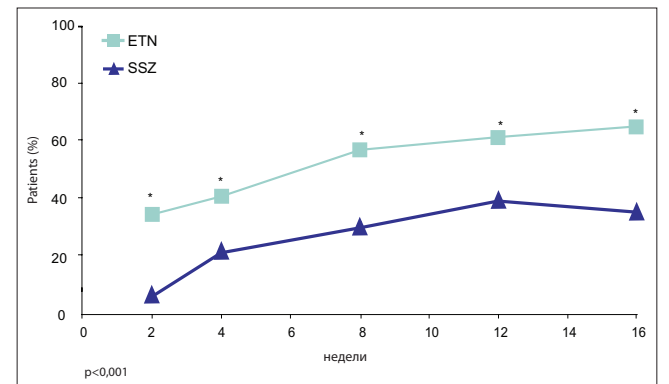


Рис. 6. Досягнення пацієнтами 40% покращення по критеріям ASAS

активність пацієнта, купірован болевим синдромом. На сьогодні відсутні ознаки синовітів, ентезітів, усунуто скованість. Періодически спостерігається незначительний болевий синдром (BASDAI – 0,4), не вимагає застосування НПВП. Метилпреднізолон також скасовано, лабораторна активність відсутня.

Во втором издании книги «Внутренние болезни» (1956) академик Е.М. Тареев писал: «Болезнь — это реакция организма на изменившиеся условия среды, проявляющаяся нарушением жизненных функций, конкретных форм его приспособляемости, возникающих под влиянием разнообразных причин. Болезнь вызывают не только вредоносные воздействия среды — физические, химические, микробные и иные, но при измененной реактивности больного и обычные физиологические раздражители; последнее имеет место при бронхиальной астме, сыпучечной болезни и т.д. Именно воздействие среды и организма с его меняющейся реактивностью и должно всегда учитываться при суждении о происхождении любой болезни». Те же принципы положены в основу последних международных рекомендаций по медикаментозному лечению воспалительных заболеваний суставов и позвоночника с акцентом на индивидуализированный подход. Имплементация этих рекомендаций в реальную клиническую практику позволит значительно улучшить качество лечения и прогноз и предполагает формирование высокоспециализированных центров с возможностью многолетнего наблюдения за течением и прогнозом относительно редких ревматических заболеваний.

Інформаційна стаття опублікована при підтримці компанії Pfizer

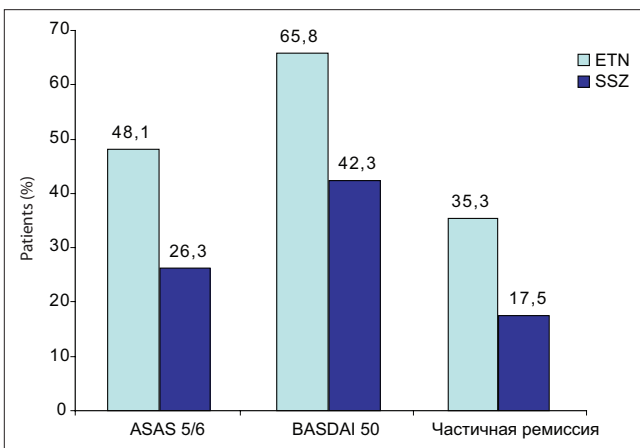


Рис. 4. Досягнення пацієнтами критеріїв ASAS 5/6, BASDAI 50 та часткової ремісії через 16 тижнів лікування

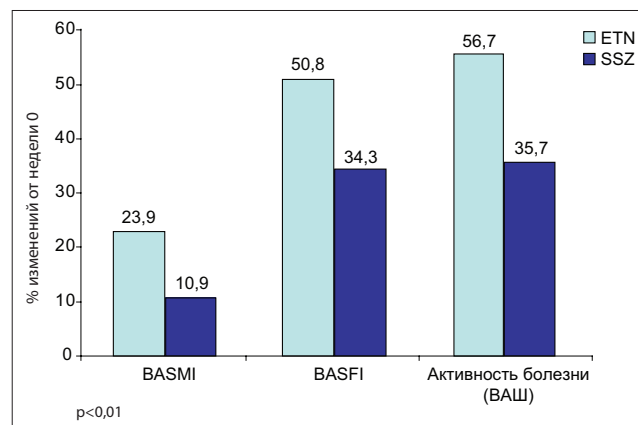


Рис. 5. Динаміка змін мобільності та функції хребтництва, а також загальної оцінки пацієнтом захворювання впродовж 16 тижнів лікування

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 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»

Актуальні питання кардіології, ревматології та кардіохірургії

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати – 300,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р 26000052613363 ФКВ «ПРИВАТБАНК», РОЗРАХУНКОВИЙ ЦЕНТР, МФО 320649, код ЄДРПОУ 38419785;
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

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

Телефон/факс відділу передплати (044) 521-86-98,

e-mail: podpiska@health-ua.com

О.П. Борткевич, д.м.н., професор, Ю.В. Білявська, відділ некоронарогенних захворювань і клінічної ревматології ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

Ревматичні синдроми як коморбідний прояв онкологічної патології

Більш ніж 100 років тому було визначено, що онкологічна патологія може асоціюватися з цілою низкою симптомів ураження тих чи інших органів і систем, не пов'язаних із прямою інвазією чи компресією пухлини.

Уперше в 40-х роках минулого сторіччя паранеопластичний процес був виділений як окремий симптомокомплекс (Guichard A., Vignon G., 1949), проте детальні механізми його розвитку незрозумілі до цього часу. Найкраще описаними є випадки розвитку ендокринних паранеопластичних синдромів як результату секреції пухлиною функціональних пептидів і гормонів, а також роль перехресної імунної реактивності між пухлиною та нормальними тканинами організму у випадку неврологічних паранеопластичних синдромів (Andras C. et al., 2006).

У цілому можна виділити кілька асоціативних зв'язків неопластичного процесу та ревматичних хвороб:

- симптоми і синдроми ураження опорно-рухового апарату можуть розвиватися у випадку наявності в організмі пухлини;
- ревматичні хвороби самі по собі асоціюються з підвищенням ризику малігнізації, ураховуючи присутність системного запалення та аутоімунних змін;
- прийом імуносупресивних препаратів, включаючи ті, що використовуються для базисної антиревматичної терапії, підвищує ризик виникнення раку.

Метою даного огляду є аналіз останніх даних літератури, присвячених ревматологічним синдромам як коморбідним проявам онкологічного процесу. Відмінною рисою паранеопластичних ревматологічних синдромів є те, що на відміну від більшості ревматичних хвороб, дебют яких припадає на молодий-середній вік, випадки вторинних проявів на фоні малігнізації найбільш характерні для осіб старшого віку з тривалим анамнезом хвороби, що закономірно потребує більш ретельного скринінгу цього контингенту пацієнтів (Chakravarty E., Genovese M.C., 2003).

Наразі основні паранеопластичні ревматологічні синдроми прийнято розділяти на декілька підгруп: артропатії, м'язові порушення, синдром васкуліту, склеродермія та склеродерматоподібні синдроми та ін. (табл.).

Своєчасне виявлення паранеопластичного синдрому дозволяє у більш ранні терміни виявляти первинну пухлину, лікування якої добре корелює з регресом більшості симптомів асоційованого з нею синдрому.

Карциноматозний поліартрит — серонегативний запальний артрит, клінічні прояви якого можуть передувати виявленню злоякісного новоутворення. Варто зауважити, що карциноматозний поліартрит не має будь-яких патогномонічних клінічних або рентгенологічних ознак. Серед особливостей цього виду артропатії слід виділити дебют у старшому/похилому віці, швидкий розвиток асиметричного оліго-, поліартикулярного варіанта суглобового синдрому, переважне ураження суглобів нижніх кінцівок, відсутність серологічних маркерів (зокрема, ревматоїдного фактора), помірні запальні зміни синовіальної рідини (Fam A.G., 2000). Часовий проміжок між дебютом карциноматозного артриту і виявленням новоутворення в більшості випадків становить менше одного року. Найчастіше карциноматозний артрит у жінок асоціюється з раком молочної залози, а в осіб чоловічої статі — з пухлинами легень. Симптоми артропатії добре відповідають на прийом нестероїдних протизапальних препаратів, низькі дози глюкокортикоїдів. Ступінь проявів добре корелює з регресом пухлини.

Гіпертрофічна артропатія. Клінічні прояви у цьому випадку варіюють від артралгії до типових симптомів дифузного артриту, при огляді виявляють типові зміни — деформацію дистальних фаланг за типом «барабаних паличок», при проведенні рентгенографії — періостоз та субперіостальний остеогенез уздовж довгої осі кісток. У 90% випадків гіпертрофічна артропатія — це прояви паранеопластичного синдрому (переважно у випадку раку легень), рідше (до 10%) — прояви легеневого фіброзу, ендокардиту, дифузного токсичного зобу або запальних хвороб кишечнику. Надзвичайно рідко гіпертрофічна остеоартропатія є ідіопатичним процесом, що носить назву «пахідермоперіостоз». У основі патогенезу цього виду артропатії розглядається роль ендотеліального судинного фактора росту, тромбоцитарний фактор росту, а також простагландин E2 (Silveira L.H. et al., 2000). Як і у випадку будь-якого іншого паранеопластичного процесу, симптоми гіпертрофічної артропатії добре регресують на фоні успішної протиракової терапії. Серед потенційних патогенетичних терапевтичних

засобів можливе використання бісфосфонатів, опіоїдних анагетиків, нестероїдних протизапальних засобів та паліативного локального опромінення.

Ремітуючий серонегативний симетричний синовіт з «м'яким» набряком (RS3PE-синдром) характеризується гострим початком процесу із залученням кистей і стоп з вираженим набряком зовнішньої поверхні (симптом «боксерських рукавичок»), підвищенням сироваткового рівня гострофазових реактивних, відсутністю ревматоїдного фактора та типових ерозивних змін на рентгенограмах. Частота виникнення малігнізації на фоні RS3PE-синдрому складає близько 54%, найчастіше процес маніфестує на фоні гематологічних онкологічних процесів й солідних пухлин (Yao Q. et al., 2010). Пацієнти з цією артропатією і фоном онкологічним процесом гірше відповідають на призначення глюкокортикоїдів, а тенденція до регресу симптоматики відмічена при лікуванні основного захворювання. Хоча доцільність проведення скринінгу на онкологічну патологію у цього контингенту пацієнтів ретельно не вивчалась, проте клінічно його важливість очевидна у хворих високого ризику, а також у тих, хто не відповідає на терапію, що проводиться.

Долонний фасціт та синдром поліартрити — стан, що характеризується швидко прогресуючим розвитком двобічних контрактур пальців, запальним фасцітом, фіброзом та симптомами запального поліартрити (Andras C. et al., 2006). Типовою рисою цього виду артропатії є передування маніфестації клінічної симптоматики виявленню пухлини. Найчастіше в осіб жіночої статі такий стан асоціюється з пухлиною яєчників, проте в літературі описані випадки виникнення на фоні раку ендометрію, пухлин шлунка, передміхурової залози, молочних залоз, а також онкогематологічної патології (лімфолейкоз та хвороба Ходжкіна пухлини). Найчастіше гістологічно у цих пацієнтів виявляють аденокарциному, при цьому симптоми погано відповідають на призначення нестероїдних протизапальних препаратів, глюкокортикоїдів (Martorell E.A., 2004). Добрий регрес симптоматики відзначається переважно на фоні лікування основної онкологічної патології.

Паранеопластичний склеродермічний синдром найчастіше асоціюється з пухлинами органів дихання, шкіри, молочної залози та яєчників, причому, незважаючи на генез процесу, досить частим є виявлення типових аутоімунних маркерів — антипоізомеразних антитіл, що не свідчить на користь їх надзвичайної специфічності (Bernatsky S. et al., 2006). У свою чергу паранеопластичний **синдром Рейно** не має типових патогномонічних клінічних, капіляроскопічних та будь-яких інших ознак. Серед тригерів процесу розглядають кріоглобулінемію, індукований імунними комплексами вазоспазм, гіперкоагуляцію та васкуліт (Andras C. et al., 2006). Ретельного онкоскринінгу і моніторингу потребують пацієнти з пізньою маніфестацією симптомів, асиметричними проявами синдрому Рейно. Серед асоційованих із паранеопластичним синдромом Рейно станів описані пухлини шлунково-кишкового тракту (ШКТ), легень, карцинома уrogenітальної системи.

Серед усього переліку **запальних міопатій** з малігнізацією найчастіше асоціюються дерматомиозит (ДМ) та поліміозит



(ПМ). Ретельний аналіз національних баз даних продемонстрував, що частота асоціації онкологічної патології у хворих на ПМ становить 15%, а на ДМ — 30% відповідно. При цьому у більшості випадків виявлення пухлини можливе у часовому терміні до одного року (Hill C.L. et al., 2001). Клінічно ДМ проявляється у виникненні поліморфних специфічних змін шкіри (геліотропна висипка на верхніх повіках, еритематозний висип на обличчі, шиї та спині, передній грудний клітці та плечовому поясі; папули Готтрона та ділянки лущення шкіри), що часто передують маніфестації симптомів слабкості м'язів проксимальних відділів кінцівок. Відмінною рисою паранеопластичного ДМ є порівняно більш виражені симптоми ураження шкіри та більш часте залучення у патологічний процес діафрагми. Серед типових лабораторних змін характерне підвищення рівня креатинфосфокінази, трансаміназ, альдолази сироватки крові. Під час електроміографічного обстеження фіксують спонтанну активність із фібриляціями та інші більш специфічні типові зміни. У випадку проведення біопсії м'яза характерним є периваскулярна запальна інфільтрація Т- та В-лімфоцитами, а також перифасцикулярна атрофія м'язових фібрил. Персистування ризику малігнізації у пацієнтів з ДМ може сягати п'яти років. Найчастіше у цього контингенту хворих виявляють пухлини яєчників, легень, ШКТ (шлунок, жовчний міхур, підшлункова залоза, колоректальний рак) та неходжкінські лімфоми. Пацієнтами високого ризику є особи літнього віку, чоловічої статі, зі швидким прогресуванням симптомів ураження шкіри та м'язів, явищами некротичних змін шкіри та навколонігрової еритеми. За даними Rozelle A. та співавт. (2008), високий ризик малігнізації є характерною особливістю і хворих з антисинтеазним синдромом, що імунологічно характеризується присутністю антитіл до антигістидил-тРНК-синтеази (Jo-1), а клінічно проявляється артралгіями/артритом, симптомами синдрому Рейно, інтерстиціальним ураженням легень та характерним ураженням шкіри за типом «руки механіка». Проте іншими дослідниками було встановлено, що саме відсутність міозитспецифічних та міозитасоційованих антитіл, зокрема анти-Jo-1, анти-PM-Scl, анти-U1-RNP, анти-U3-RNP, анти-Ku антитіл корелює з підвищенням ризику фонові онкологічної патології (Chinoy H. et al., 2007). У той же час позитивні результати виявлення аутоантитіл, направлених проти N-термінального фрагмента Mi-2β, зокрема підтипу анти-155/140-антитіла, мають високу чутливість та специфічність щодо супутньої онкологічної патології (Hengstman G.J. et al., 2006). Основою терапевтичної стратегії ДМ є призначення високих доз глюкокортикоїдів, проте у випадку паранеопластичного ДМ необхідним є призначення додаткової імуно-моделюючої терапії. У більшості випадків

Продовження на стор. 66.

Таблиця. Основні паранеопластичні ревматологічні синдроми	
Артропатії	Карциноматозний поліартрит Гіпертрофічна остеоартропатія Ремітуючий серонегативний симетричний синовіт з «м'яким» набряком (RS3PE-синдром) Долонний фасціт та поліартрит Подагра Ревматоїдоподібні синдроми Мультицентричний ретикулогістіоцитоз Панікуліт-артрит
М'язові порушення	Запальні міопатії Міастенічний синдром Ламберта-Ітона
Синдром васкуліту	Васкуліт Лейкоцитокластичний васкуліт із дебютом після 50 років Атипова ревматична поліміалгія
Склеродермія / склеродермато-подібні синдроми	Системна склеродермія Еозинофільний фасціт
Інші	Еритромелалгія Хронічний регіональний больовий синдром Антифосфоліпідний синдром Рецидивуючий поліхондрит

О.П. Борткевич, д.м.н., професор, Ю.В. Білявська, відділ некоронарогенних захворювань і клінічної ревматології ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

Ревматичні синдроми як коморбідний прояв онкологічної патології

Продовження. Початок на стор. 65.

успішне лікування пухлини приводить до суттєвого регресу коморбідної ревматологічної симптоматики, хоча близько третини пацієнтів мають залишкові рухові порушення.

Паранеопластичний панікуліт характеризується підгострим розвитком запалення підшкірної жирової тканини, що в подальшому призводить до її некротичних змін. В основі патогенезу лежить локальна активація трипсину та ліпази, а також вплив вільних жирних кислот. Окрім того, у процес залучаються численні фіброгенні фактори росту й цитокіни. Супутні артралгії й симптоми артриту носять вторинний характер і пов'язані з некротичними змінами періартикулярної жирової тканини (Dahl P.R. et al., 1995). Найчастіше фоновим станом для розвитку зазначеної симптоматики є аденокарцинома підшлункової залози.

Паранеопластичний синдром васкуліту може передувати, виникати паралельно або розвиватися після факту виявлення пухлини, асоціюючись найчастіше з онкологічною патологією крові. Незважаючи на значну різноманітність клінічних варіантів паранеопластичного васкуліту (лейкоцитокластичний васкуліт, вузликовий періартеріт, синдром Чарга-Стросса, мікроскопічний поліангіт, гранулематоз Вегенера), найчастіше у випадку асоційованого з пухлиною стану виникає лейкоцитокластичний васкуліт та вузликовий періартеріт, у 45 та 37% відповідно (Fain O. et al., 2007). Крім того, автори цього дослідження звертають увагу на те, що ретельний онкоскринінг слід проводити тим пацієнтам, у яких стандартна терапія не є ефективною, а перебіг захворювання є неконтрольованим. Так, клінічно лейкоцитокластичний васкуліт проявляється пурпурою, що пальпується, ціанозом та виразкуванням шкіри, локалізуючись переважно на нижніх кінцівках, найчастіше пальцях. Серед суб'єктивних скарг хворі відмічають відчуття жару, свербіж та виразного болювого синдрому на ділянках ураженої шкіри (Chen K.R., Carlson J.A., 2008). Із загально-конституціональних симптомів характерні слабкість, лихоманка, рідше симптоми ураження ШКТ і нирок, полінейропатії. В основі патогенезу лейкоцитокластичного васкуліту — циркуляція антитіл, асоційованих із пухлиною. Останні, призводячи до депонування в просвіті маленьких судин імунних комплексів, активують фіксацію комплекменту і локального запалення. Під час патогістологічного дослідження шкіри виявляють зони фібриноїдного некрозу, ендотеліального набряку, зони скупчення лейкоцитокластів (Gurta S. et al., 2009). Як і для більшості інших станів лікування фонові онкологічної патології у випадку паранеопластичного процесу асоціюється з регресом симптоматики, проте у якості патогенетичних засобів за умови помірного ступеня виразності клінічної симптоматики лейкоцитокластичного васкуліту розглядають можливість призначення дапсону (25–50 мг/добу), колхічину (0,5 мг 2–3 добу) та глюкокортикоїдів (1,0–1,5 мг/кг/добу), а у резистентних випадках — метотрексату (5–20 мг/тиж), азатіоприну (0,5–2,5 мг/кг/добу) та в/в інфузій імуноглобуліну (400–100 мг/добу до сумарної дози 2–3 г).

Пацієнти з класичними типовими проявами ревматичної поліміалгії (РПМ) не є контингентом хворих із підвищеним ризиком малігнізації. Проте пацієнти з симптомами РПМ-подібного синдрому

потребують проведення ретельного онкопошуку з фокусуванням уваги на опорно-руховому апараті, кишечнику, нирках та ризику мієломної хвороби (Keith M.P., Gilliland W.R., 2006; Anton E., 2007). Клінічно цей синдром має атиповий перебіг патологічного процесу, характерними рисами якого є: а) вік старше 50 років; б) обмеження процесу лише однією традиційною зоною ураження; в) додатково болювий суглобовий синдром; г) рівні ШОЕ <40 мм/год або >100 мм/год; г) відсутність відповіді на призначення 10 мг/добу преднізолону.

Рецидивуючий поліхондрит — хронічний запальний процес, що характеризується епізодами розвитку запалення у хрящовій тканині, включаючи ніс, вушні раковини, трахеобронхіальне дерево, а також суглоби. В основі патогенезу — формування аутоантитіл до колагену II типу. Паранеопластичні випадки рецидивуючого поліхондриту характерні для мієлодиспластичних синдромів (Cohen P.R., 2007).

Еритромелалгія — синдром, що характеризується нападами печучого болю, відчуття жару та еритемою кінцівок. В основі патогенезу — формування артеріовенозних шунтів. Із типових змін у загальному аналізі крові — лейкоцитоз, тромбоцитоз та/або підвищення рівня гемоглобіну. Найчастіше зазначений стан виникає на фоні мієпроліферативних захворювань. Серед засобів терапії — симптоматичні охолоджуючі процедури та знеболювальні засоби, високоефективним є використання аспірину (Buggiani G. et al., 2010).

Серед метаболічних паранеопластичних синдромів слід зазначити такі.

• **Гіперурикемія та подагра**, виникнення яких у якості паранеопластичного синдрому описане для десимінованої карциноми та лімфопроліферативних порушень. При цьому ступінь виразності симптомів подагри корелює з поширеністю фонові онкологічної патології, залученням печінки та наявністю гіперкальціємії (Andras C. et al., 2006). Стан гіперурикемії є також характерним у випадку проведення цитостатичної терапії.

• **Рефлекторна симпатична дистрофія (альгонейродистрофія)** — стан, який найчастіше асоціюється з пухлинами легень, однак зустрічається і у випадку малігнізації у кишечнику, яєчниках, а також раку підшлункової залози та хронічному мієлолейкозі (Andras C. et al., 2006). За умови виключення в анамнезі пацієнта травми, інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу хворий має підлягати ретельному скринінгу на онкологічну патологію.

Таким чином, враховуючи зростання поширеності та захворюваності на онкологічну патологію, беручи до уваги збільшення тривалості життя цих пацієнтів, абсолютно закономірним є зростання частоти випадків паранеопластичних синдромів. Останні здатні суттєво впливати на перебіг захворювання і підходи до терапії фонові пухлини. Ураховуючи останні досягнення в діагностиці та менеджменті, більша частина паранеопластичних синдромів детально описана з відносно стандартизованими підходами до ведення цього контингенту пацієнтів. Наведені дані доводять, що своєчасне виявлення паранеопластичного процесу дозволяє суттєво впливати на клінічний прогноз, починаючи з раннього виявлення пухлини, своєчасного призначення протипухлинної терапії, покращення якості життя та відповідно його віддаленого прогнозу.



И.Ю. Головач, д.м.н., профессор, Клиническая больница «Феофания» Государственного

Остеоартрит: перезагрузка на патогенез заболевания. для реальной клинической

Остеоартрит (ОА) по праву считается наиболее распространенным хроническим ревматическим заболеванием. Его распространенность увеличивается в связи с постарением населения и высокой частотой ожирения в популяции. Предполагается, что количество больных ОА в ближайшие годы во много раз увеличится в связи с общей тенденцией к постарению населения, поэтому проблема оказания помощи больным ОА с целью предупреждения прогрессирования заболевания остается актуальной [9].

В последние годы ОА уделяется все более пристальное внимание по причине обнаружения сложных и разнообразных механизмов его развития, возрастания частоты встречаемости, высокой инвалидизации [6].

Распространенность ОА определяется, прежде всего, зоной интереса, например, коленные, тазобедренные суставы, а также мелкие суставы кистей с разной частотой поражаются при ОА. Роттердамское исследование, которое базировалось на обследовании 3906 пациентов старше 55 лет, выявило у 67% женщин и 55% мужчин рентгенологические симптомы ОА кистей рук. Среди пациентов старше 80 лет 53% женщин и 33% мужчин обладали рентгенологическими признаками ОА коленных суставов [19]. Распространенность ОА (при

гетерогенную группу с различными клинико-патогенетическими фенотипами, которые постоянно изменяются, гетерогенно и независимо прогрессируют, что в конечном итоге приводит к общим клиническим проявлениям [18]. Общеизвестным является определение ОА, принятое всеми ведущими организациями, занимающимися проблемой ОА [2, 9]. **Остеоартрит — это группа патогенетически близких заболеваний, которые имеют различную этиологию, однако приводят к однотипным биохимическим и клиническим последствиям, характеризуются прогрессирующей потерей гиалинового хряща и патологическим ремоделированием субхондральной кости.** Схематически различные этиопатогенетические варианты ОА представлены на рисунке 1.

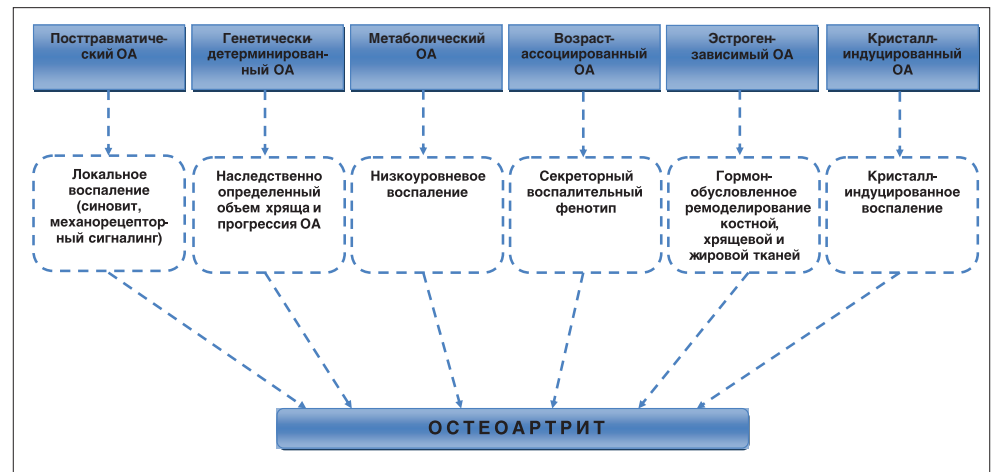


Рис. 1. Фенотипические патогенетические варианты ОА

стандартизации по полу и возрасту) составляет для кистей рук 100 случаев на 100 тыс. пациенто-лет, для тазобедренного сустава — 88 на 100 тыс. пациенто-лет и для коленного сустава — 240 на 1 млн пациенто-лет [34].

Общеизвестно, что ОА является прогрессирующим заболеванием, при котором в патологический процесс втягиваются все структуры сустава — хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, прилегающие сухожилия и связки, жировая ткань, мышцы [32].

Сегодня специалисты все чаще уделяют внимание суставу не как совокупности костных суставных поверхностей, хрящевых структур, синовиальной жидкости, суставной капсулы и периапартулярного аппарата, а как единому органу с присущими ему воспалительными, нейротрофическими, иммунными, метаболическими и функциональными составляющими. Именно поэтому на современном этапе ОА рассматривается как органное заболевание, а учитывая поражение различных суставных групп, — как полиорганное [14].

Изменения при ОА отмечаются в интра- и параартулярных связках, сухожилиях в виде лигаментитов, теносиновитов, энтезитов; гипо- и атрофий параартулярных мышц; бурситов околосуставных сумок; в субхондральной костной ткани в виде остеосклероза, нарушения конгруэнтности суставных поверхностей, формирования краевых остеофитов, хорошо видимых при рентгенологическом исследовании, МРТ и УЗИ суставов [7].

Одновременно ОА не является уникальным заболеванием, но представляет собой

Наиболее распространенными фенотипическими разновидностями ОА являются возраст-ассоциированный вариант, эстрогензависимый, генетически детерминированный и посттравматический [14]. Так, возраст-ассоциированный вариант связан с повреждением хондроцитов и экстрацеллюлярного матрикса, уменьшением толщины и плотности субхондральной кости, саркопенией и снижением репаративной способности хряща, жесткостью сухожилий, повышением нестабильности суставов с возрастом. Наличие генов предрасположенности к ОА, низкой костной массы и формы скелета лежит в основе генетически детерминированного варианта ОА. Кроме того, определенные гены детерминируют объем хряща и степень прогрессии ОА. Общеизвестно, что снижение уровня эстрогенов вследствие менопаузы обуславливает интенсивный костный обмен в субхондральной кости, снижение костной массы, уменьшение мышечной массы, повреждение хондроцитов и экстрацеллюлярного матрикса. Дефицит эстрогенов способствует повышению нестабильности суставов, а также увеличению массы тела, а повышенная жировая масса ассоциируется с высоким уровнем адипокинов.

Клинические проявления определенного фенотипа ОА зависят от основного патогенетического пути и преобладающего поражения определенной суставной ткани в данный момент, а также от варианта ОА (генерализованный или локализованный), степени прогрессирования, фенотипа болевого синдрома [14]. Кроме того, ОА необходимо рассматривать как коморбидное

управління делами, г. Киев

Взглядов Что важно практики?

заболевание, наиболее часто сочетающееся с сердечно-сосудистой патологией, ожирением, сахарным диабетом, остеопорозом, др. Эти сопутствующие заболевания не являются исключительными и характерными только для ОА, однако они могут возникнуть у одного и того же пациента одновременно, значительно моделируя течение и прогрессирование ОА.

Определенные патологические процессы, поражение отдельных суставных тканей, обострение сопутствующих заболеваний могут доминировать на каком-то этапе течения ОА, могут пересекаться, сочетаться, создавая индивидуальный фенотипический вариант течения ОА у конкретного больного. Фенотипические подгруппы пациентов с ОА представлены на рисунке 2.



И.Ю. Головач

при котором происходит замедление репаративных процессов в поврежденном хряще в результате биомеханических и биохимических изменений в суставе [14]. Эта парадигма базировалась на наблюдениях и экспериментальных данных того времени, подтверждающих, что хондроциты имеют низкую метаболическую активность и не способны восстановить поврежденный хрящ. Вследствие отсутствия васкуляризации хрящ также не может «ответить» на раздражающие или повреждающие стимулы обычной воспалительной реакцией.



Рис. 2. Фенотипические подгруппы пациентов с ОА (адаптировано по Bierma-Zeinsträ S.M.A., Verhagen A.P., 2013 [13])

Гетерогенность ОА проявляется и в преимущественной локализации патологического процесса. При этом заболевании поражаются дистальные межфаланговые суставы кистей, первые запястно-пястные, коленные, тазобедренные и межпозвоночные (фасеточные) суставы. Обычно в патологический процесс вовлекается несколько суставов, причем наблюдается более выраженная ассоциация между контрлатеральными суставами, чем между суставами других групп. ОА коленных и тазобедренных суставов нередко сопровождается и ОА суставов кистей, причем корреляция с коленными суставами более характерна. При первичном ОА лучезапястные, локтевые и плечевые суставы, как правило, в патологический процесс не вовлекаются, но они могут быть поражены при вторичном процессе. Каждая из этих локализаций проявляется определенной клинической симптоматикой, характеризующейся уникальными симптомами, присутствующими поражению только данного сустава, а также различными последствиями и разной степенью функциональных ограничений.

По мере развития научных знаний о сущности патогенетических процессов, происходящих в суставных тканях при ОА, существенно меняются взгляды на механизмы развития и прогрессирования болезни, рождаются новые гипотезы, а также происходит патоморфоз названий заболевания. Так, в последнее время все чаще звучат рекомендации относительно изменения названия болезни [5, 7, 8, 18, 42, 44]. Термин «остеоартроз» использовался и используется до сих пор только на постсоветском пространстве, тогда как во всех остальных странах давно используют термин «остеоартрит».

Согласно парадигме 80-х годов прошлого столетия остеоартроз рассматривали как болезнь изнашивания тканей — «wear and tear», т.е. как дегенеративное заболевание,

Поэтому ранее заболевание расценивалось как стигма старения организма в целом и сопутствующей этому процессу дегенерации суставных структур в частности. Эти воззрения легли в основу одного из определений ОА как патологии, которая относится к группе первично невоспалительных заболеваний суставов различной этиологии и может рассматриваться как анатомо-клинический синдром, характеризующийся большой механической нагрузкой у лиц старше 45 лет с соответствующими рентгенологическими данными [2].

Открытие того факта, что многочисленные растворимые медиаторы (цитокины, хемокины, простагландины) способны увеличивать продукцию металлопротеиназ хондроцитами, обусловило первые шаги в создании «воспалительной» парадигмы ОА [26, 30]. Согласно современным воззрениям синовит — самая важная составляющая ОА [12, 40–44]. Широкое внедрение современных диагностических методов — УЗИ суставов, МРТ, сцинтиграфии, артроскопии — позволили визуализировать синовит на самых ранних стадиях ОА. По современным представлениям, именно синовит является предиктором повреждения хряща и маркером быстрого прогрессирования ОА [12, 39]. Системное повышение уровня С-реактивного белка с высокой чувствительностью отображает воспаление синовиальной оболочки у пациентов с ОА и связано с уровнем болевого синдрома [35, 45]. Вопрос, почему синовиальная оболочка воспаляется при ОА, остается открытым. Наиболее приемлемой является гипотеза о том, что деградированные хрящевые фрагменты раздражают синовиальную оболочку, вызывая продукцию медиаторов воспаления. Синовиальные макрофаги продуцируют многочисленные провоспалительные медиаторы, в результате чего нарушается баланс репарации и дегенерации хряща с преобладанием последней.

Два основных цитокина вовлечены в патологический процесс при ОА: интерлейкин (ИЛ)-1 и фактор некроза опухоли (ФНО), которые продуцируются активированными синовиоцитами и мононуклеарами. При ОА вырабатывается недостаточно антагониста ИЛ-1, чтобы блокировать провоспалительный цитокин. Синовиальная оболочка также продуцирует повышенное количество ИЛ-6, ИЛ-10, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, а также молекулы сосудистой и межклеточной адгезии [42].

Таким образом, результаты последних исследований свидетельствуют, что ОА необходимо рассматривать скорее не как дегенеративный процесс, а как **анормальное ремоделирование тканей сустава (костной, хрящевой, синовиальной, соединительнотканной), определяемое провоспалительными медиаторами, источником которых могут быть суставной хрящ, синовиальная оболочка и субхондральная кость.** [32]. Интересно, что источник и тип медиаторов воспаления могут отличаться при различных фенотипах ОА. Одновременно низкоуровневое воспаление при ОА может индуцировать или ускорить другие заболевания внутренних органов, связанные с чрезмерным высвобождением медиаторов воспаления, — атеросклероз, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет, сердечно-сосудистые катастрофы [14, 41].

Именно проблема локального низкоуровневого воспаления в суставе и возможность системного отображения и распространенного влияния этих медиаторов воспаления сегодня широко обсуждается в научной литературе. Другими словами, воспалительные события, происходящие в суставных тканях, могут найти отображение вне сустава, моделируя течение хронических заболеваний внутренних органов. Именно этот факт объясняет высокую коморбидность при ОА. Так, уровни некоторых медиаторов воспаления оказались выше не только в синовиальной жидкости, но и в сыворотке крови [11, 22]. В одном примечательном исследовании M. Attur, I. Belitskaya-Levy, C. Oh et al. (2011) [10] оценивали профили экспрессии генов лейкоцитов периферической крови у пациентов с ОА и определили группу с активированными лейкоцитами. Интересно, что кластерный анализ показал присутствие двух разных подгрупп: одну с повышенным уровнем ИЛ-1β и другую — с нормальным выражением. У пациентов с «воспалительным типом» и повышенным ИЛ-1β отмечались более высокие показатели боли, снижение функции и более высокий риск прогрессирования ОА [10].

Большое значение в развитии ОА имеет ожирение, а также метаболический синдром (МС) [3, 4, 36, 37]. Общеизвестно, что риск ОА суставов кистей увеличивается вдвое у пациентов с ожирением. Эту связь трудно объяснить только механическими перегрузками или генетическими влияниями, она обусловлена влиянием системных факторов, прежде всего продуцируемых жировой тканью [23, 27].

В настоящее время достоверно известно, что белая жировая ткань играет центральную роль в формировании умеренно выраженного воспаления при ожирении. При избыточной массе тела происходит не только пролиферация и гипертрофия адипоцитов, но и отмечается рост количества кровеносных сосудов, инфильтрация жировой ткани фибробластами и особенно макрофагами с последующим развитием воспалительных реакций в ней. При этом закономерно изменяется метаболическая активность жировой ткани.

Кроме того, жировая ткань является центральным местом продукции цитокинов, причем они синтезируются не самими адипоцитами, а клетками воспаления, кроме лептина и адипонектина. Адипоциты же способны продуцировать ингибитор активатора плазминогена-1, протеин, стимулирующий миграцию макрофагов (MSP), ИЛ-6, ИЛ-8, а также амилоид плазмы-1 и 2, гаптоглобин, фактор роста нервов и т.д. [46]. Висцеральная жировая ткань продуцирует, главным образом, резистин, VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), ИЛ-6, TGF (трансформирующий фактор роста), ИЛ-8, ИЛ-10. В этом заключается ее отличие

от подкожной жировой ткани. Таким образом, на современном этапе развития науки жировая ткань расценивается как эндокринный орган, в котором продуцируются не только специфические нейроиммунно-эндокринные факторы, но и целый ряд эндокринных и паракринных факторов [4, 24, 43, 46]. Адипоциты экспрессируют многочисленные гормональные факторы, называемые адипоцитокинами или адипокинами (лептин, резистин, адипонектин, висфатин, ФНО и др.). Сегодня известно около 50 адипокинов, все они гетерогенны по своей структуре и функциональным характеристикам.

Последние эпидемиологические исследования выявили, что не само ожирение, а именно МС имеет наибольшее влияние на возникновение и тяжесть ОА [47]. В этом контексте следует отметить, что существует независимая ассоциация между толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии и распространенностью ОА коленного сустава (ОР 1,7; 1,1–2,7), а также наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях и ОА межфаланговых суставов (ОР 1,4; 1,2–1,7) [29]. Причины существования такой взаимосвязи остаются пока неуловимыми, однако одна из гипотез касается воспалительной теории атеросклероза и системного воздействия воспалительных медиаторов при ОА. Несколько доказательств подтверждают данную теорию: окисленные липиды, в том числе окисленные липопротеины низкой плотности, могут быть триггерными факторами для продукции цитокинов. Все эти данные подтверждают «теорию адипокинов» в патогенезе ОА, поскольку концентрация в плазме адипокинов связана с МС [20], а также определяет вариант течения ОА [3, 4, 27, 28]; в частности, концентрации лептина, висфатина, резистина и адипонектина достоверно повышены в воспаленной синовиальной ткани при ОА. Сегодня инфрапателлярная жировая ткань в коленном суставе рассматривается как потенциальный источник адипокинов, например ИЛ-6 [21].

На рисунке 3 схематически представлена роль адипокинов в патогенезе ОА.

Для того чтобы правильно понимать патофизиологию ОА, необходимо признать, что инициация повреждения хряща и его последующее ремоделирование определяются различными самостоятельными механизмами, возможно, независимыми на ранних этапах ОА, но тесно переплетающимися на поздних его стадиях [5]. Каждый человек к 60 годам имеет признаки повреждения суставного хряща как неизбежный результат старения. Однако не у каждого пожилого человека определяется характерный симптомокомплекс ОА — боль, деформации, нарушения функции. В экспериментальных условиях повреждение суставного хряща не обязательно сопровождалось развитием ОА, что свидетельствует о необходимости особых условий для формирования этого заболевания.

Патологические изменения, наблюдаемые при ОА, включают деградацию суставного хряща, утолщение субхондральной кости, образование остеофитов, рецидивирующее или интермиттирующее воспаление синовиальной оболочки, дегенерацию связок, а в колене — менисков, и гипертрофию капсулы сустава. Изменения также происходят в периартикулярных мышцах, прилегающей жировой ткани, нервных волокнах. Параллельно протекающие неотипичные изменения или повреждения суставных тканей еще раз подчеркивают, что ОА является органической патологией. Чтобы акцентировать внимание на однотипности патологических изменений суставных тканей при ОА, была выделена так называемая «костно-хрящевая единица» [33]. Начальные стадии ОА характеризуются повышением биосинтетической активности хондроцитов с повышением синтеза матрикса, в субхондральной кости одновременно повышается костное ремоделирование. Далее субхондральная кость, а именно активированные остеокласты, являются источником цитокинов (прежде всего ИЛ-1), что стимулирует повышение продукции ферментов, разрушающих суставную

Продолжение на стр. 68.

И.Ю. Головач, д.м.н., профессор.

Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

Остеоартрит: перезагрузка взглядов на патогенез заболевания. Что важно для реальной клинической практики?

Продолжение. Начало на стр. 66.

хрящ — MMP, ADAMTS, VEGF. В дальнейшем эти процессы приводят к истончению хряща, модификации трабекулярной микроархитектоники субхондральной кости и костному истощению [1].

локусов остеогенеза. Результатом этого является истончение субхондральной кости. Субхондральный склероз возникает в результате увеличения объема остеоида, а не повышения минеральной плотности кости.

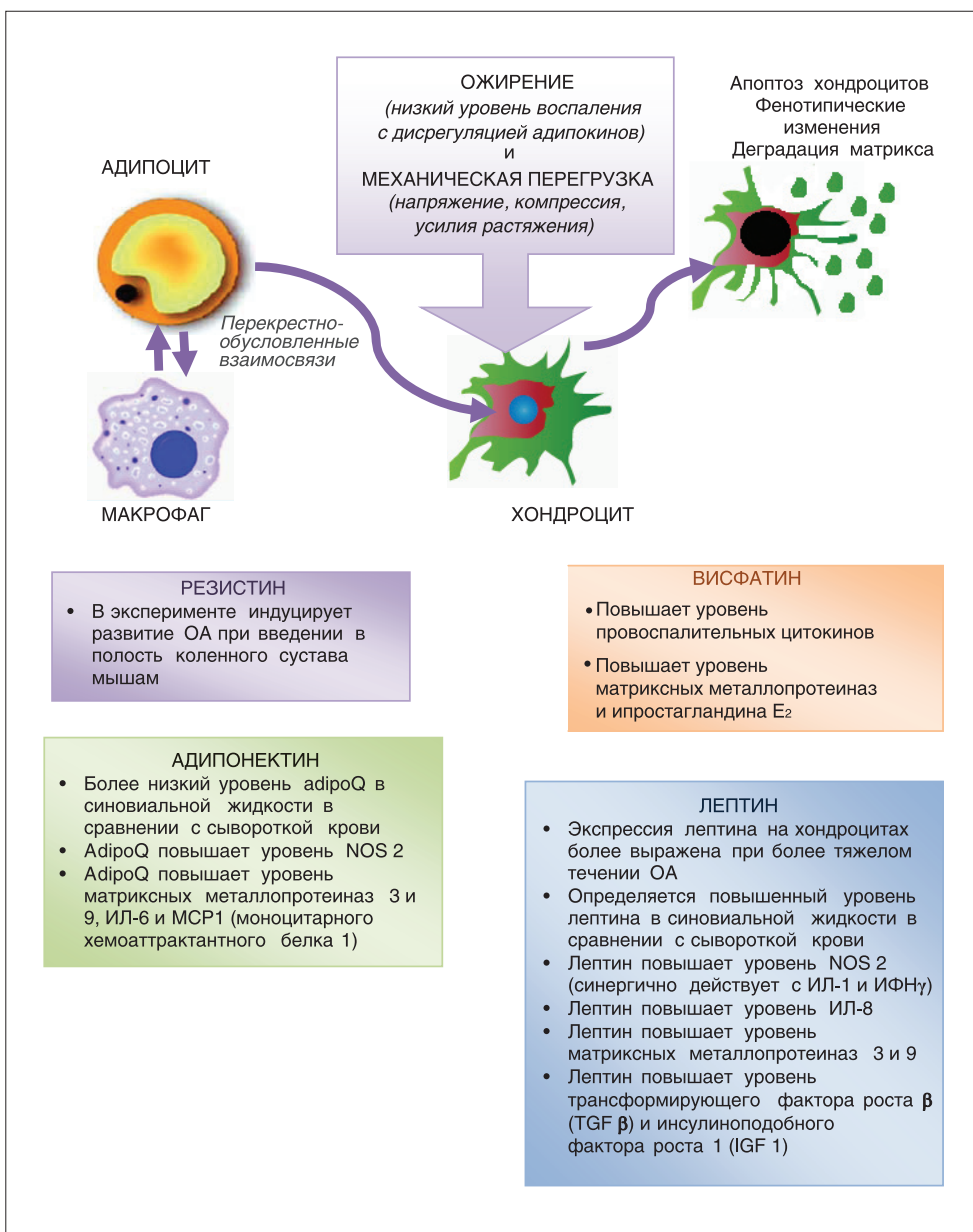


Рис. 3. Схематическое изображение роли основных адипокинов в иммуновоспалительных механизмах развития остеоартрита (адаптировано по Gomez R. et al., 2009 [28])

Кроме вовлечения в патологические механизмы всех суставных тканей, ОА характеризуется нарушением репаративного процесса поврежденного хряща вследствие биомеханических и биохимических изменений в суставах. На ранней стадии болезни, в попытке осуществить «ремонт» поврежденного матрикса хондроциты образуют кластеры в месте повреждения, и концентрация ростовых факторов в матриксе возрастает, что способствует регенерации тканей [17, 25]. Со временем увеличивается синтез повреждающих ткани протеиназ (металлопротеиназы — MMP-1, 3, 9, 13 и агреканазы), стимулирующих апоптозную гибель хондроцитов, что приводит к образованию матрикса, не способного противостоять нормальному механическому стрессу. Эти изменения протекают бессимптомно, так как хрящ не имеет нервных окончаний. Клинические симптомы ОА начинают проявляться при вовлечении в процесс иннервируемых тканей, что является одной из причин поздней диагностики ОА [14].

В последнее десятилетие пристальный интерес исследователей вызывает роль субхондральной кости в патофизиологии ОА. Еще в 1970 г. E. Radin и соавт. [38] высказали мысль о том, что повышение жесткости субхондральной кости сопровождается потерей амортизационных свойств и увеличением нагрузки на хрящ с последующей его травматизацией.

На ранних стадиях ОА зарегистрировано повышение метаболизма субхондральной кости, выражающееся в появлении новых

В новой парадигме ведущей роли субхондральной кости в патогенезе ОА изменения ее объема и плотности являются отражением предварительной истории чрезмерных механических перегрузок. Чрезмерные нагрузки вызывают микроповреждения/микрорепареломы субхондральной кости, что обуславливает активацию целевого костного ремоделирования. Микрорепареломы в кортикальной субхондральной кости являются причиной активного синтеза остеопонтина (OPG), который является лигандом для рецепторов активатора ядерного фактора κB (RANKL, receptor activator of nuclear factor κB ligand), который отвечает за резорбцию кости. При этом снижается синтез антагониста RANKL остеопротегерина (OPG). Создаются идеальные условия микросреды для начала реструктуризации субхондральной кости.

Активный процесс ремоделирования субхондральной кости неизбежно сопровождается сосудистой инвазией в глубокие слои суставного хряща благодаря избыточному синтезу эндотелиального фактора сосудистого роста (VEGF), обнаруженного в избытке в синовиальной жидкости больных ОА [16]. Этот фактор активирует хондроциты, синтезирующие широкий спектр медиаторов. Среди этих медиаторов следует упомянуть прежде всего матриксные металлопротеазы (ММП) 1, 3, 9 и 13, а также белки ADAMTS-4 и -5. Считается, что совместное воздействие ADAMTS-5 и ММП-3 приводит к распаду протеогликанов и обнажению коллагена II типа, который немедленно подвергается атаке ММП-13

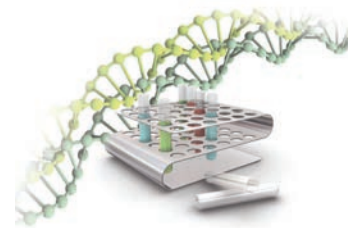
с необратимой деградацией матрикса хряща [15]. Таким образом, создаются идеальные условия для ремоделирования матрикса суставного хряща. В свою очередь ремоделирование матрикса хряща ухудшает его механические свойства, что усугубляет упругоэластические свойства субхондральной кости. Возникает своего рода взаимовлияние по принципу порочного круга [5]. Таким образом, последние экспериментальные данные указывают на ведущую роль ремоделирования субхондральной кости в патогенезе ОА, что создает предпосылки для последующего патологического ремоделирования суставного хряща.

Исследования последних лет в области ОА позволили изменить отношение к этому заболеванию, которое долгое время считалось «золушкой ревматологии» [8], так как не уделялось должного внимания этиопатогенетическим механизмам развития данной патологии, а следовательно, не разрабатывались новые методы лечения и диагностики. Недопонимание многих существенных моментов ОА сказывалось, в частности, на том, что в настоящее время одна и та же болезнь называется то остеоартрозом, то остеоартритом. Полученные доказательства достоверно указывают на роль воспаления и провоспалительных медиаторов в патологическом ремоделировании суставного хряща и субхондральной кости, что позволяет обоснованно употреблять термин «остеоартрит», а термин «остеоартроз» останется частным понятием, отражающим конечные морфологические дегенеративно-деструктивные изменения в суставе при ОА [7]. Правильная дефиниция ОА послужит как более точной диагностике, так и конструктивной патогенетической терапии данного заболевания. Расшифровка роли воспаления в развитии и прогрессировании ОА способствовала пониманию того, что местная продукция провоспалительных цитокинов способна оказывать влияние на инициацию и усугубление других возрастзависимых и метаболических заболеваний. Раскрытие этих воспалительных путей имеет решающее значение для открытия новых таргетных препаратов для лечения ОА в будущем.

Литература

- Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Роль субхондральной кости при остеоартрозе // Научно-практ. ревматология. — 2009. — № 9. — С. 41-48.
- Бадюкин В.В. Остеоартроз: современное состояние проблемы и тактика лечения // РМЖ. — 2012. — № 7. — С. 376-380.
- Головач И.Ю. Остеоартроз і адипокіни: патогенетичні зв'язки, вплив на суглобовий хрящ та новітні терапевтичні цілі // Мистецтво лікування. — 2011. — № 8. — С. 34-38.
- Денисов Л.Н., Насонов Е.Л. Ожирение и остеоартроз // Научно-практ. ревматология. — 2010. — № 3. — С. 48-51.
- Дубиков А.И. Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы // Совр. ревматология. — 2013. — № 2. — С. 82-88.
- Хитров Н.А. Многоликий остеоартроз: пути лечения // РМЖ. — 2012. — № 30. — С. 1518-1521.
- Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит — от новых взглядов на патогенез к новому названию // Медицинский совет. — 2013. — № 4. — С. 74-78.
- Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит — патоморфоз названия и прогресс знаний о болезни // РМЖ. — 2011. — № 25. — С. 1525-1529.
- Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Тарасенко Т.М., Крилова А.С. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи його корекції // Укр. мед. часопис. — 2012. — № 2 (88). — С. 113-119.
- Attur M., Belitskaya-Levy I., Oh C. et al. Increased interleukin-1β gene expression in peripheral blood leukocytes is associated with increased pain and predicts risk for progression of symptomatic knee osteoarthritis // Arthritis Rheum. — 2011. — Vol. 63 (7). — P. 1908-1917.
- Attur M., Statnikov A., Aliferis C.F., Li Z. et al. Inflammatory genomic and plasma biomarkers predict progression of symptomatic knee OA (SKOA) // Osteoarthritis Cartilage. — 2012. — Vol. 20; Suppl 1. — S34-S35.
- Ayral X., Pickering E.H., Woodworth T.G., Mackillop N., Dougados M. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis — results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients // Osteoarthritis Cartilage. — 2005. — Vol. 13 (5). — P. 361-367.
- Bierma-Zeinstra S.M.A., Verhaagen A.P. Osteoarthritis subpopulations and implications for clinical trial design // Arthritis Res Ther. — 2011. — Vol. 13. — P. 213-217.
- Bijlsma J.W., Berenbaum F., Laffey F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice // Lancet. — 2011. — Vol. 377. — P. 2115-2126.
- Botter S.M., Glasson S.S., Hopkins B. et al. ADAMTS5/P mice have less subchondral bone changes after induction of osteoarthritis through surgical instability: implications for a link between cartilage and subchondral bone changes // Osteoarthritis Cartilage. — 2009. — Vol. 17. — P. 636-645.
- Brown R.A., Tomlinson I.W., Hill C.R. et al. Relationship of angiogenesis factor in synovial fluid to various

- joint diseases // Ann. Rheum. Dis. — 1983. — Vol. 42. — P. 301-307.
- Burrage P.S., Mix K.S., Brinckerhoff C.E. Matrix metalloproteinases: role in arthritis // Front Biosci. — 2006. — Vol. 11. — P. 529-543.
- Castaneda S., Roman-Bias J.A., Largo R., Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis: a progressive disease with changing phenotypes // Rheumatology. — 2013. — № 6. — C. 258-260.
- Dahaghin S., Bierma-Zeinstra S.M., Ginai A.Z. et al. Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study) // Ann. Rheum. Dis. — 2005. — Vol. 64 (5). — P. 682-687.
- Deng Y., Scherer P.E. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2010. — Vol. 1212. — E1-E19.
- Distel E., Cadoudal T., Durant S., Poignard A., Chevalier X., Benelli C. The infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: an important source of interleukin-6 and its soluble receptor // Arthritis Rheum. — 2009. — Vol. 60 (11). — P. 3374-3377.
- Fernandez-Puente P., Mateos J., Fernandez-Costa C. et al. Identification of a panel of novel serum osteoarthritis biomarkers // J. Proteome Res. — 2011. — Vol. 10 (11). — P. 5095-5101.
- Gabay O., Berenbaum F. Adipokines in arthritis: new kids on the block // Curr. Rheumatol. Rev. — 2009. — Vol. 5 (4). — P. 226-232.
- Gainsford T., Willson T.A., Metcalf D. et al. Leptin can induce proliferation, differentiation and functional activation of haemopoietic cells // Proc. Natl. Acad. Sci. — 1996. — Vol. 93. — P. 14564-14568.
- Goldring M.B. The role of the chondrocyte in osteoarthritis // Arthritis Rheum. — 2000. — Vol. 43 (9). — P. 1916-1926.
- Goldring M.B., Otero M. Inflammation in osteoarthritis // Curr. Opin. Rheumatol. — 2011. — Vol. 23 (5). — P. 471-478.
- Gomez R., Conde J., Scotecce M. et al. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? // Nat. Rev. Rheumatol. — 2011. — Vol. 7 (9). — P. 528-536.
- Gomez R., Lago F., Gomez-Reino J., Dieguez C., Gualillo O. Adipokines in the skeleton: influence on cartilage function and joint degenerative diseases // J. Mol. Endocrin. — 2009. — Vol. 43. — P. 11-18.
- Hoeven T.A., Kavousi M., Clockaerts S. et al. Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam study // Ann. Rheum. Dis. — 2013. — Vol. 72 (5). — P. 646-651.
- Kapoor M., Martel-Pelletier J., Lajeunesse D., Pelletier J.-P., Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. — 2011. — Vol. 7 (1). — P. 33-42.
- Knoop J., van der Leeden M., Thorstensen C.A. et al. Identification of phenotypes with different clinical outcomes in knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative // Arthritis Care Res. — 2011. — Vol. 63. — Vol. 11. — P. 1535-1542.
- Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R. et al. Osteoarthritis: A Disease of the Joint as an Organ // Arthritis Rheum. — 2012. — Vol. 64 (6). — P. 1697-1707.
- Lories R.J., Luyten F.P. The bone-cartilage unit in osteoarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. — 2011. — Vol. 7 (1). — P. 43-49.
- Oliveria S.A., Felson D.T., Reed J.I. et al. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization // Arthritis Rheum. — 1995. — Vol. 38 (8). — P. 1134-1141.
- Pearle A.D., Scanzello C.R., George S. et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. — 2007. — Vol. 15 (5). — P. 516-523.
- Pottier P., Presle N., Terlain B. et al. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! // Ann. Rheum. Dis. — 2006. — Vol. 65 (11). — P. 1403-1405.
- Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data // Postgrad. Med. — 2009. — Vol. 121 (6). — P. 9-20.
- Radin E., Paul I., Tolkoff M. Subchondral bone damage in patients with early degenerative joint disease // Arthritis Rheum. — 1970. — Vol. 13. — P. 400-405.
- Roemer F.W., Guermazi A., Felson D.T. et al. Presence of MRI-detected joint effusion and synovitis increases the risk of cartilage loss in knees without osteoarthritis at 30-month follow-up: the MOST study // Ann. Rheum. Dis. — 2011. — Vol. 70 (10). — P. 1804-1809.
- Rosenthal A.K. Crystals, inflammation, and osteoarthritis // Curr. Opin. Rheumatol. — 2011. — Vol. 23 (2). — P. 170-173.
- Scanzello C.R., McKeon B., Swaim B.H., DiCarlo E. et al. Synovial inflammation in patients undergoing arthroscopic meniscectomy: molecular characterization and relationship to symptoms // Arthritis Rheum. — 2011. — Vol. 63 (2). — P. 391-400.
- Sellam J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. — 2010. — Vol. 6 (11). — P. 625-635.
- Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance // J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 116. — P. 1793-1801.
- Sokolove J., Lepus Ch.M. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations // Ther. Adv. Musculoskel Dis. — 2013. — Vol. 5 (2). — P. 77-94.
- Sturmer T., Brenner H., Koenig W., Gunther K.-P. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — Vol. 63 (2). — P. 200-205.
- Trayhurn P. Endocrine and signaling role of adipose tissue: new perspectives on fat // Acta Physiologica Scandinavica. — 2005. — Vol. 184. — P. 285-293.
- Yoshimura N., Muraki S., Oka H. et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study // Osteoarthritis Cartilage. — 2012. — Vol. 20 (11). — P. 1217-1226.



Е.А. Гармиш, к.м.н., А.В. Романовский, В.Г. Левченко, отдел некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины; И.Н. Тютюнник, диагностический центр «Медэкс», г. Киев

Эозинофильный фасциит

Эозинофильный фасциит (ЭФ) – заболевание относительно молодое и достаточно редкое. Существование новой нозологической формы ведет свой отсчет с 1974 года, когда Shulman впервые описал два случая развития у мужчин склеродермоподобного уплотнения кожи конечностей, которое сопровождалось эозинофилией и гипергаммаглобулинемией. При гистологическом исследовании было выявлено отчетливое утолщение фасций между подкожно-жировой клетчаткой и мышцами, а также их интенсивная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками. Особенностью описанных случаев было преимущественное поражение кожи в области предплечий и кистей, отсутствие висцеральных поражений и синдрома Рейно, а также хороший эффект при назначении глюкокортикоидов. В последующий год было опубликовано более 20 подобных случаев, что позволило предположить наличие новой нозологической формы среди ревматических болезней. На основании общности гистологических изменений подкожной фасции во всех описанных клинических случаях в 1975 г. Rodnan предложил термин «эозинофильный фасциит».

До настоящего времени нет четких данных относительно распространенности и заболеваемости. С 1974 г. в литературе описаны отдельные клинические случаи или немногочисленные групповые наблюдения, в целом около 250 случаев. Заболеваемость ЭФ преобладает у европеоидной расы. Описаны случаи ЭФ у афроамериканцев, африканцев и представителей азиатского региона. ЭФ чаще встречается у женщин. Возраст начала заболевания варьирует от 1 до 88 лет. Однако пик заболеваемости приходится на третью-шестую декады жизни. По данным М. Antic и L. Bischoff, описавших серию наблюдений из 11 и 12 случаев, средний возраст начала заболевания составил соответственно 54,4 и 49,8 лет.

Этиология ЭФ неизвестна. Большое количество факторов рассматривалось в качестве этиологических с различной степенью доказательности. Чрезмерная физическая нагрузка и предшествующая травма в качестве триггеров описаны у 30-50% пациентов. Отмечена связь с приемом различных лекарственных препаратов, включая симвастатин, аторвастатин, фенитоин, препараты железа для парентерального применения, а также с проведением лучевой терапии. Данные некоторых исследований свидетельствуют о развитии ЭФ на фоне приема L-триптофана. Не исключается возможное влияние бактериальной инфекции. Немногочисленные наблюдения демонстрируют наличие антител к боррелиям и микоплазме, а также наличие спирохет при микроскопии у больных ЭФ.

Существуют многочисленные наблюдения развития ЭФ, ассоциированного с различными гематологическими заболеваниями, включая апластическую и гемолитическую анемию, тромбоцитопению, миелопролиферативные и миелодиспластические заболевания, лимфому, лейкомию, моноклональную гаммапатию и множественную миелому. Описаны единичные случаи развития ЭФ на фоне заболеваний щитовидной железы, опухолей солидных органов и первичного билиарного цирроза печени, что свидетельствует о роли клеточной дисрегуляции и процессов аутоиммунитета в патофизиологии заболевания.

Основой патологического процесса при ЭФ является воспалительная клеточная инфильтрация фасций с развитием в последующем дегрануляции эозинофилов, что приводит к активации фибробластов. In vitro фибробласты пораженной фасции отличаются гиперпродукцией коллагена и белков экстрацеллюлярного матрикса в ответ на экспрессию трансформирующего фактора роста β и других фиброгенных цитокинов. Viillard с коллегами в 2001 г. у пациентов с ЭФ продемонстрировали гиперпродукцию моноклеарными периферической крови интерлейкина-5

(ИЛ-5) и интерферона- γ (ИФГ). ИЛ-5 известен как основной активатор хемотаксиса, роста и дифференцировки эозинофилов. ИФГ активирует клеточные макрофаги и Т-клетки. Было показано, что повышенные уровни ИЛ-5 и ИФГ нормализуются на фоне терапии глюкокортикоидами. Исследованиями М. Jinnin (2004) установлено увеличение сывороточной концентрации супероксиддисмутазы и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) у пациентов с ЭФ. Уровень ТИМП-1 может также служить маркером активности болезни.

В клинической картине заболевания преобладают кожные проявления, интенсивность и спектр которых зависит от стадии заболевания. Острая стадия сопровождается воспалительным отеком и гиперемией кожи с последующей трансформацией в индуративный отек и фиброз на более поздних стадиях. Пораженная кожа приобретает каменную плотность, спаивается с подлежащими тканями. В области верхних конечностей могут наблюдаться изменения кожи по типу «апельсиновой корки» или «булыжной мостовой», а также формирование линейных очагов подкожного фиброза по типу «желоба». Вследствие натяжения пораженных участков кожа на спине, животе и груди становится плотной и приобретает блеск. На более поздних стадиях появляются диффузные очаги гиперпигментации, окруженные небольшим ореолом гипопигментации. Другие кожные проявления включают уртикарную или буллезную сыпь, алопецию, витилиго, атрофический лишай и гиперпигментацию. Кожные изменения, как правило, симметричны, наиболее часто локализуются на верхних и нижних конечностях проксимальнее и дистальнее локтевых и коленных суставов соответственно. Реже изменения локализуются на коже туловища и шеи, крайне редко – в области лица и кистей. Р.С. Avgerinos, С.С. Papadimitriou и другими греческими исследователями был опубликован клинический случай асимптомного ЭФ, когда заболевание было выявлено в качестве случайной находки при поступлении в стационар 70-летней женщины по поводу острого холецистита. При осмотре в отсутствие жалоб было выявлено уплотнение кожи на туловище и конечностях сопровождающееся эозинофилией в периферической крови. В последующем диагноз был подтвержден гистологически наличием уплотнения фасций и их массивной клеточной инфильтрацией.

Из внекожных проявлений у 50-70% пациентов появляются и прогрессируют ограничения активных и пассивных движений в конечностях, тугоподвижность, стойкие сгибательные контрактуры в локтевых, лучезапястных, голеностопных, коленных, плечевых суставах. В редких случаях выраженный

фиброз кожи туловища может приводить к ограничению экскурсии грудной клетки. S. Lakhanpal в 1988 г. и L. Bischoff в 2008 г. при анализе наблюдения за 52 и 12 пациентами с ЭФ сообщают о наличии воспалительного артрита в 40% случаев, развитии карпального туннельного синдрома у 16-23% пациентов. Висцеральные поражения развиваются крайне редко. В случае их наличия необходимо в первую очередь исключить другое заболевание склеродермической группы.

Эозинофилия в периферической крови наблюдается у 61-83% пациентов и является важным диагностическим признаком. Степень выраженности ее варьирует в зависимости от длительности заболевания и эффективности терапии. С несколько меньшей частотой выявляется гипергаммаглобулинемия – у 18-67% пациентов. Основной источник – поликлональная экспрессия иммуноглобулина G. По данным М. Antic (2006), увеличение СОЭ зарегистрировано в 29-70% случаев.

Дополнительные методы исследования, за исключением МРТ, как правило, не имеют диагностической ценности. Определение функции внешнего дыхания, проведение электрокардиографии и эзофагодоногастроскопии демонстрирует сомнительные или неспецифические результаты. В настоящее время МРТ является методом выбора и позволяет диагностировать утолщение фасций в пораженных областях. Метод МРТ информативен не только в диагностических целях, его применение позволяет более точно определить область для проведения биопсии и мониторировать эффективность терапии. До внедрения МРТ в широкую ревматологическую практику золотым стандартом диагностики была кожно-мышечная биопсия в пораженной области. В настоящее время биопсия продолжает оставаться ведущим методом исследования для верификации диагноза и параллельно некоторыми исследователями рассматривается вопрос об альтернативном применении метода МРТ с этой целью, в особенности при невозможности или недоступности гистологического исследования. Первое описание МР-признаков, характерных для ЭФ, было опубликовано в 1989 г. К сожалению, ввиду редкости данной патологии невозможно провести прямое сравнительное исследование диагностической значимости обоих методов. Существующие на сегодняшний день данные сводятся к публикации единичных клинических случаев в основном в радиологических журналах. Однако необходимо отметить, что во всех описанных случаях при наличии типичных МР-изменений гистологическая картина соответствовала ЭФ. По данным М. Ronneberger (2009), в двух случаях наблюдения при неубедительных результатах гистологического



Е.А. Гармиш

исследования утолщение фасций и их фиброз без клеточной инфильтрации, дополнительное проведение МРТ позволили выявить диффузное накопление контрастного агента в области фасций и тем самым подтвердить диагноз.

Клинический случай

Пациентка П., 41 год, заболела остро в начале августа 2013 г. после чрезмерной физической нагрузки, когда появилась уртикарная сыпь на туловище и конечностях, которая в последующем трансформировалась в очаги депигментации. Через 10 дней появился симметричный воспалительный отек кожи и подкожно-жировой клетчатки в области предплечий, проксимальнее и дистальнее коленных суставов. Затем в течение 2 дней присоединились боли и скованность в верхних и нижних конечностях, включая ягодичные области, скованность жевательных мышц, ограничение при открывании рта, присоединилось диффузное уплотнение кожи верхних и нижних конечностей до «деревянной» плотности, что привело к ограничению объема движений в крупных суставах (тазобедренных, коленных, голеностопных, плечевых, локтевых) и затруднениям при ходьбе. Повышение температуры тела не

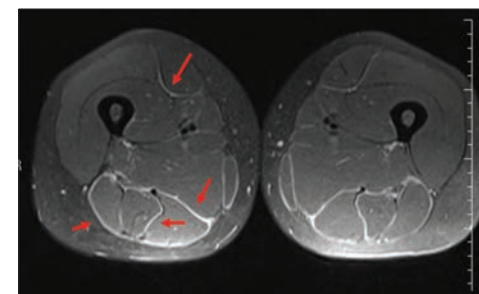


Рис. 1. Аксиальный срез в режиме подавления жира (FS). Гиперинтенсивный сигнал от фасций задней группы мышц бедра и длинной головки четырехглавой мышцы



Рис. 2. Корональная проекция. Отек и утолщение мышечных фасций

Е.А. Ошлянская, д.м.н., Л.И. Омельченко, д.м.н., профессор, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

К вопросу о болезньюмодифицирующей терапии ревматических заболеваний у детей

Ревматические болезни включают более ста нозологических единиц, и на них приходится 3,4-8,2% всех обращений к врачам пациентов детского возраста. Доля ревматических заболеваний в структуре соматической патологии составляет от 1,7 до 4,5% в зависимости от возрастной группы. При этом в структуре инвалидности их удельный вес несколько выше – 6,2%. Ревматические болезни объединяются общим патогенезом, в основе которого лежит аутоиммунное воспаление в структурах соединительной ткани.

зарегистрировано. По месту жительства пациентка была госпитализирована, проводилась дифференциальная диагностика между ревматоидным артритом, дерматомиозитом, системным заболеванием соединительной ткани. Был назначен дексаметазон 4 мг в/в кап. № 3, что привело к купированию вышеописанных симптомов. Глюкокортикоиды в таблетках не назначались. Через сутки после отмены дексаметазона наблюдался рецидив клинических проявлений. При поступлении в ревматологическое отделение в сентябре 2013 г. пациентка предъявляла жалобы на выраженную скованность в мышцах и крупных суставах верхних и нижних конечностей, боли в них при движениях, ограничение объема движений в суставах вследствие этого и ограничение при ходьбе, вставании со стула и подъеме по лестнице. Объективно определялось значительное симметричное уплотнение кожи в области предплечий, дистальной трети плеча, бедер, проксимальнее коленных суставов, голеней. Наблюдалась тугоподвижность в височно-нижнечелюстных, плечевых, локтевых, тазобедренных, коленных, голеностопных суставах. Отмечались слабовыраженные очаги гипопигментации в области предплечий, в местах локализации уртикарной сыпи. Уровень эозинофилов в норме. В начале заболевания по месту жительства зафиксировано однократное увеличение эозинофилов до 6%. Глобулины – 50%. Гамма-глобулины – 20,4%. РФ, СРП негативны. КФК, МВ-КФК в норме. Незначительное повышение лактатдегидрогеназы – 472 ед/л (норма 210-425). В остальном без отклонений. Проведена игольчатая электронейромиография: скорость проведения возбуждения нервами нижних конечностей в норме. Сила сокращения мышц стоп и пальцев незначительно снижена, флексоров – в пределах нормы. Спонтанная активность мышечных волокон отсутствует. Потенциалы двигательных единиц сниженной длительности с увеличением полифазных потенциалов. Заключение: признаки первично-мышечного процесса не выявлены, умеренно-выраженные изменения потенциалов двигательных единиц по миопатическому типу (миопатический синдром).

Пациентке проведено МРТ-обследование мягких тканей бедер в трех взаимно перпендикулярных проекциях в режимах PDFS (взвешенных по протонной плотности с подавлением сигнала от жировой ткани) и T1tse (T1-взвешенных турбоспинэхо). На полученных МР-томограммах в режимах PDFS отчетливо визуализируется утолщение фасций задней группы мышц и прямой мышцы обеих бедер до 2-3 мм. МР-сигнал от структуры утолщенных фасций повышенной интенсивности на PDFS, что свидетельствует об отеке (рис. 1, 2). МР-сигнал от структуры мышечных волокон не изменен. На основании полученных данных установлен диагноз «диффузный эозинофильный фасциит». По МКБ-10 – М 35.4. Назначен метилпреднизолон 12 мг/сут, все симптомы купированы в течение месяца. Пациентка продолжает прием глюкокортикоидов.

В данном случае в отсутствие возможности проведения качественного гистологического исследования метод МРТ позволил подтвердить клинический диагноз ЭФ и назначить соответствующую терапию.

В течение последних 12 лет в отделении заболеваний соединительной ткани у детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» были обследованы 287 пациентов с заключительными диагнозами ревматических болезней, среди которых у 161 ребенка был диагностирован ювенильный артрит – из них большинство составляли дети с ювенильным ревматоидным артритом – ЮРА (M08.0 и M08.2), часть детей (11 пациентов) имели окончательный диагноз ювенильной спондилоартропатии – ЮСА (M08.1). Остальные пациенты страдали различными системными заболеваниями соединительной ткани: 32 – системной красной волчанкой (СКВ) (M32), 36 – ювенильным дерматомиозитом (ЮДМ) (M33), 35 – склеродермией (M34), 7 – смешанным заболеванием соединительной ткани (M35.1), 5 – недифференцированным заболеванием соединительной ткани (M35.9). Также у 5 детей был впервые установлен диагноз острой ревматической лихорадки или хронической ревматической болезни сердца, а у 6 пациентов выявлен один из системных васкулитов (болезнь Кавасаки, болезнь Такаясу, узелковый периартериит, синдром Чарга-Стросса). Выполнен анализ их катамнеза, проводимой терапии и катamnестическая оценка ее эффективности. Не учитывались пациенты с другими васкулопатиями, наблюдавшимися в отделении (геморагическим васкулитом, гемохроматозом, узловой эритемой, аллергическими, изолированными кожными формами васкулитов и т.п.), как не требующие назначения средств базисной болезньюмодифицирующей терапии (ББМТ).

Трудностями дифференциальной диагностики ревматических болезней объясняется тот факт, что примерно в трети случаев отмечена трансформация диагноза в процессе наблюдения за пациентами, что часто приводило к необходимости коррекции ББМТ.

Проведенные нами в предшествующие десятилетия исследования позволили выявить определенные общие черты иммунологических изменений, присущих ревматическим заболеваниям. При этом преобладание изменений в гуморальном или клеточном звене иммунитета зависело от нозологической единицы (первое было преимущественно преимущественно ЮДМ и СКВ). Для всех пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями была характерна чрезмерная экспрессия поверхностных адгезивных молекул на иммунокомпетентных клетках и неадекватность апоптоза патологических аутореактивных клонов лимфоцитов. Образование поливалентных ауоантител выявлялось при обследовании у 88% больных и было ассоциировано с В-клеточной активацией. Возможно, длительная циркуляция ауоантител объяснялась нарушением элиминации образованных с их включением иммунных комплексов за счет обнаруженных нами нарушений фагоцитарного звена иммунитета. Наблюдалась у обследованных пациентов и нарушения в системе комплемента, как врожденного, так и приобретенного генеза.

Исходя из патогенеза ревматических заболеваний, очевидно, что их терапия должна включать два основных направления: подавлять избыточную активность

иммунной системы и блокировать выработку медиаторов воспаления, в первую очередь простагландинов. Поэтому чаще всего она как минимум двухкомпонентна и проводится путем комбинирования средств ББМТ и противовоспалительных препаратов (стероидных и/или нестероидных).

Средства базисной терапии применяются в ревматологии более 30 лет. Для выполнения своей терапевтической задачи они должны обладать следующими свойствами: подавлять активность и пролиферацию иммунокомпетентных клеток (иммуносупрессия); индуцировать клиническую ремиссию; вызывать стойкий клинический эффект с его сохранением после отмены препарата. Вследствие этого все средства ББМТ характеризуются медленным развитием клинически значимого эффекта (обычно в течение 1-3 мес от начала лечения).

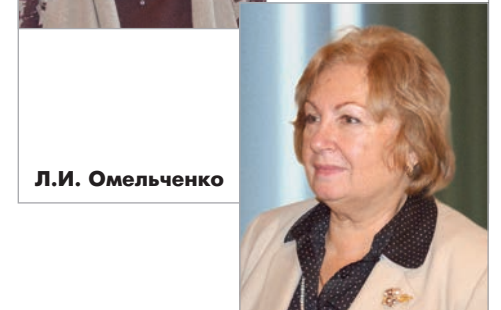
Механизм иммуотропного действия основных средств для терапии системных заболеваний соединительной ткани, зарегистрированных в Украине, различен. При этом при назначении лечения практикующий врач должен помнить и о значительном иммуносупрессивном эффекте глюкокортикоидных препаратов, которые непосредственно обуславливают угнетение хемотаксиса и адгезии всех лейкоцитов; снижение синтеза всех провоспалительных цитокинов и экспрессии сигнальных молекул; стимулируют апоптоз как Т-, так и В-лимфоцитов.

К средствам ББМТ сегодня принято относить в основном препараты, обладающие цитостатическим действием и нашедшие широкое применение в предшествующие десятилетия в онкологической практике. При этом у пациентов с ревматической патологией используются значительно меньшие дозировки цитостатических средств, которые достаточны для подавления функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Среди них, безусловно, одно из центральных мест занимает антифолиевый цитостатический препарат – метотрексат. Так, в многочисленных клинических исследованиях доказаны и внесены в аннотацию к препарату его свойства вызывать индукцию апоптоза всех иммунокомпетентных клеток, в большей мере активированных Т-лимфоцитов и клеток моноцитарного происхождения; замедлять пролиферацию иммунокомпетентных клеток; угнетать миграцию лимфоцитов, хемотаксис и адгезию нейтрофилов, синтез ауоантител, образование лейкотриена В4; ингибировать активность провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 2, 6, 8 и фактора некроза опухоли – ФНО). Естественно, как все цитостатические препараты, метотрексат может обуславливать развитие ряда нежелательных реакций в организме ребенка. Наиболее опасными среди побочных эффектов указанного лекарственного средства являются острая почечная недостаточность и формирование пульмонита, однако гораздо чаще практически все врачи имеют дело с поражением слизистых желудочно-кишечного тракта, лейкопенией и клиническими проявлениями вторичного иммунодефицита.

На отечественном фармацевтическом рынке препараты метотрексата представлены достаточно широко. В целом их препараты сопоставимы по эффективности



Е.А. Ошлянская



Л.И. Омельченко

и биодоступности, но в то же время убедительных данных о преимуществах тех или иных лекарственных средств нет.

Другой широко используемый в ревматологической практике цитостатический препарат – азатиоприн (антипуриновый цитостатический препарат) – нарушает синтез РНК и ДНК во всех иммунокомпетентных клетках со снижением их количества и функциональной активности. Среди его неблагоприятных эффектов наиболее клинически значимым считается поражение печени.

Циклофосфамид (алкилирующий цитостатический препарат) вызывает снижение абсолютного содержания Т- и В-лимфоцитов с преобладанием влияния на В-лимфоциты; угнетение бласттрансформации лимфоцитов в ответ на присутствие антигенов и синтез антител. Среди нежелательных эффектов циклофосфамида необходимо выделить миелодепрессию, поражение слизистых желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря и развитие интерстициального поражения легких.

Способы применения и дозовые режимы метотрексата, азатиоприна и циклофосфамида отличаются в зависимости от нозологической единицы, что обуславливает и различия точек приложения необходимого иммуотропного эффекта.

Появившийся в последние десятилетия циклоспорин А более селективен в отношении влияния на иммунную систему ребенка, его действие заключается в блокаде кальциневрина с нарушением транслокации фактора активации Т-лимфоцитов и угнетения начальных этапов их активации; уменьшении синтеза цитокинов (интерлейкинов 2, 3, 4, ФНО, гамма-интерферона и гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора). Используется в основном у больных ЮРА, чаще всего при ревматоидном увеите. К наиболее тяжелым побочным эффектам циклоспорина относятся нарушение функции почек и печени, развитие судорожного синдрома.

Все большую популярность приобретают сегодня и новые препараты. Среди них важное место занимает лефлуномид (антипиримидиновый цитостатический препарат, который ингибирует фермент дегидрооротатдегидрогеназу). Его иммуотропное действие заключается в индукции апоптоза иммунокомпетентных клеток за счет повышения синтеза одного

из проапоптотических протеинов (p53) и угнетении синтеза провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами.

Для взрослых больных рекомендована стандартная схема лечения лефлуномидом: внутрь по 100 мг/сут в течение 3 дней (фаза насыщения), затем 20 мг/сут постоянно. По эффективности сопоставим с метотрексатом, имеет даже несколько лучшую переносимость и реже вызывает миелодепрессию. Есть данные о более высокой эффективности лефлуномида в отношении качества жизни больных, особенно при раннем ревматоидном артрите. В частности, по данным базы Aetna, которая содержит информацию о 40 тыс. историй болезни, частота печеночных побочных эффектов у лефлуномида, метотрексата и других препаратов базисного действия, а также при проведении комбинированной ББМТ (лефлуномид + метотрексат, лефлуномид + другой препарат ББМТ, метотрексат + другой препарат ББМТ) существенно не различалась или была даже меньшей на фоне применения лефлуномида.

В последние годы проводятся исследования возможности его использования у детей. Так, по данным Научного центра здоровья детей РАМН, в ревматологическом отделении ПОДКБ им. Н.Ф. Филатова лефлуномид назначался детям с ЮРА с 4 лет, при этом комбинация лефлуномида и метотрексата индуцировала развитие клинико-лабораторной ремиссии у 53% больных ЮРА (2009).

Стоимость лечения лефлуномидом достаточно высока, поэтому данный препарат чаще назначается при наличии противопоказаний к применению метотрексата, его неэффективности или непереносимости, однако может использоваться и как первый базисный препарат.

На отечественном фармацевтическом рынке все большее распространение получает мофетила микофенолат (селективный ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы). Вследствие торможения синтеза гуанозина он подавляет пролиферацию как В-, так и Т-лимфоцитов, синтез аутоантител и нарушает клеточную кооперацию путем предотвращения гликозилирования поверхностных лимфоцитарных и моноцитарных гликопротеидов. Мофетила микофенолат может применяться у детей старше 12 лет, дозируется в зависимости от площади поверхности тела (при площади поверхности тела 1,25-1,50 м² возможно назначение капсул по 750 мг 2 раза в сутки (суточная доза 1,5 г); при площади поверхности тела более 1,5 м² возможно назначение таблеток по 1 г 2 раза в сутки (суточная доза 2 г). С 2012 г. мофетила микофенолат включен в стандарты лечения люпус-нефрита у детей.

Сульфасалазин, используемый у больных ювенильными артритам, кроме широко известного противовоспалительного действия, обладает рядом свойств препарата ББМТ: угнетает хемотаксис нейтрофилов, blastотрансформацию лимфоцитов, активацию В-лимфоцитов, а также оказывает локальный иммуномодулирующий эффект в кишечнике за счет угнетения синтеза интерлейкинов 1, 2, 6 и ФНО. В клинических испытаниях он не уступал по эффективности другим препаратам ББМТ, однако клиническая практика показывает, что достаточный контроль над течением болезни сульфасалазин обычно обеспечивает только при умеренной и низкой активности ЮРА и ЮСА. По сравнению с другими средствами ББМТ при применении сульфасалазина наиболее часто развиваются медикаментозные аллергические реакции.

Несмотря на недостаточное количество клинических исследований, проводимых в последние годы, не теряют актуальности данные о клинической эффективности аминоксанолиновых препаратов, в связи с чем остается высокой частота их использования. Эффективность лекарственных средств данной группы при аутоиммунных заболеваниях обусловлена угнетением

антигенпрезентирующей функции макрофагов и функции естественных киллеров; снижением синтеза интерлейкина 1, 6 и ФНО макрофагами и синтеза гамма-интерферона Т-лимфоцитами; нарушением экспрессии рецепторов к интерлейкину-2 на Т-лимфоцитах (CD25+). Частота применения хлорохина и гидроксихлорохина у детей с ревматическими заболеваниями объясняется хорошим профилем безопасности и практически отсутствием жизнеугрожающих нежелательных эффектов лечения — только в единичных случаях при длительной терапии развивается токсическая ретинопатия или поражение кожи.

До сих пор пациентам с системной склеродермией ревматологи назначают Д-пеницилламин. Его антифиброзный эффект не подтвержден ни одним клиническим исследованием. При этом доказано, что Д-пеницилламин связывает С1-компонент комплемента, что способствует повышению элиминации циркулирующих иммунных комплексов и развитию определенного иммуномодулирующего эффекта. В ряде случаев при назначении Д-пеницилламина регистрируют обратимые кожные высыпания, тромбоцитопения и протеинурия.

С учетом вышеописанных различий в иммуотропном действии средств ББМТ в идеале выбор препарата должен осуществляться на основании выявления изменений в показателях состояния системы иммунитета в момент принятия решения о ее назначении у каждого больного индивидуально. Однако в практическом здравоохранении отсутствуют возможности углубленного обследования пациентов с использованием большого количества иммунологических показателей, в то время как ББМТ следует назначать сразу после установления диагноза. Поэтому общепринятой тактикой ее выбора является ориентация на вариант клинического течения болезни, который, как правило, соответствует и определенным иммунопатологическим сдвигам. При этом необходимо учитывать наличие всех коморбидных состояний для прогнозирования риска развития нежелательных эффектов лечения.

22.10.2012 г. МЗ Украины был утвержден унифицированный клинический протокол медицинской помощи детям, больным ювенильным артритом, в котором существенное место отводится более раннему использованию средств биологической терапии (адалимумаба, тоцилизумаба) и уточнению показаний к их назначению.

Средства биологического действия представляют собой моноклональные антитела к определенной молекуле, что обуславливает их монотаргетный эффект, как правило, ориентированный на один из ведущих механизмов воспалительного процесса. Поскольку патогенез аутоиммунного воспаления крайне сложен и многокомпонентен, прерывание одного из путей его активации или реализации может способствовать нормализации иммунологического баланса в организме ребенка. Однако это затрудняет фармакотерапевтическую оценку противоревматических биологических агентов как сугубо противовоспалительных или болезнью-модифицирующих препаратов.

В настоящее время в мире для лечения ревматоидного артрита зарегистрированы следующие препараты биологического действия: инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт (все они противодействуют эффектам ФНО); ритуксимаб (генно-инженерные химерные анти-CD20 моноклональные антитела, вызывающие ослабление антигенпрезентирующей функции В-лимфоцитов в отношении индукции пролиферации и синтеза цитокинов CD4+ Т-клетками; деструкцию aberrантных ростковых центров со снижением образования аутоантиген-специфических В-клеток памяти, плазматических клеток и синтеза антител; истощение предшественников плазматических

клеток; модуляцию активности других аутореактивных клеток за счет нарушения функции Т-клеток; активацию Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+); анакинра (антитела к интерлейкину-1); абатацепт (воздействует на CD80-, CD86-, CD28-экспрессирующие клетки). Особенностью этой группы средств, с точки зрения большинства исследователей, является быстрое наступление явного улучшения состояния, потенцирование эффекта средств ББМТ, в первую очередь метотрексата.

Так, по данным регистра Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring, среди 707 пациентов с ЮРА, наблюдаемых в 11 ревматологических центрах, из которых 257 был назначен адалимумаб и 151 — инфликсимаб, у 8,2 и 20,5% соответственно лечение через 1 год было прекращено, а 7,1 и 31% больных в соответствующих группах потребовалось повышение дозы препаратов. При этом у большинства пациентов терапии этими лекарственными средствами проводилась в дозах, не соответствующих зарегистрированным.

Продолжаются исследования возможности использования препаратов биологического действия при других ревматических заболеваниях, преимущественно при СКВ. Кроме ритуксимаба, который ранее других препаратов зарегистрирован для ее лечения (механизм его действия описан выше), антагонистов интерлейкина-1 (анакинра), так же, как и при ревматоидном артрите, применяются анти-ФНО-препараты: инфликсимаб (химерные иммуноглобулины G к ФНО), адалимумаб (моноклональное человеческое антитело к ФНО), который связывает растворимые и свободные рецепторы к ФНО, способствует угнетению синтеза интерлейкина-6, хемотаксиса лимфоцитов, и растворимых рецепторы к ФНО (этанерцепт), связывающие растворимые формы ФНО; гуманизированные антитела к интерлейкину-6 — тоцилизумаб. В Европе, Канаде и США в 2011 г. для лечения СКВ одобрен новый препарат антител к В-лимфоцитам — белимумаб.

В последние годы с учетом вновь выявленных механизмов патогенеза у больных ЮДМ возникла идея лечебного использования ритуксимаба, способного модулировать синтез патогенных аутоантител. В 2002 г. Levine впервые опубликовал информацию о применении ритуксимаба при лечении дерматомиозита у 5 пациентов, двое из которых были детского возраста. В 2007 г. Соорег и соавт. описали еще 4 случая использования ритуксимаба у детей в возрасте 10-17 лет с ЮДМ, среди которых только у одного больного выявили анти-Mi-2-антитела. В 2011 г. Chiu Y. и соавт. представили результаты лечения 12 детей с применением указанного препарата. Все пациенты ранее получали терапию глюкокортикоидными препаратами (преднизолоном и метилпреднизолоном), которая оказалась неэффективной, и от одного (метотрексат) до шести базисных болезньюмодифицирующих препаратов (во всех случаях назначали метотрексат) без достижения достаточного эффекта в течение от 1 мес до 8 лет. Среди этих пациентов 5 детей, страдающих ЮДМ, впервые были включены в рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности ритуксимаба (NCT00106184).

Однако длительное изучение эффективности и безопасности использования препаратов биологического действия позволило описать и его отрицательные стороны, к которым относятся выраженное угнетение противоинфекционного и (потенциально) противоопухолевого иммунитета; высокий риск развития аллергических реакций и индуцирования аутоиммунных синдромов, связанный с тем, что биологические препараты по химической структуре являются белками; высокая стоимость лечения.

Вследствие высокого риска развития побочных эффектов при применении препаратов биологической терапии, недостаточной

информации о катамнезе больных, получавших такое лечение, его низкой доступности в нашей стране и узконаправленного механизма действия препаратов их применение весьма ограничено, в связи с чем сохраняется необходимость широкого использования средств ББМТ при ревматических заболеваниях у детей.

Ретроспективный анализ проводимой в отделении заболеваний соединительной ткани у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины» терапии средствами ББМТ у пациентов с ревматическими болезнями в динамике наблюдения показал, что большинство детей (171 больной) получали системные глюкокортикоидные препараты (метилпреднизолон или преднизолон), 218 пациентов — цитостатические препараты (азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид, лефлуномид, мофетила микофенолат, циклоспорин А), из них 106 больных — в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами, 12 детей — сульфасалазин, 13 пациентов — пеницилламин, 145 больных — хлорохин или гидроксихлорохин.

ББМТ при весьма ограниченном выборе препаратов имеет свои особенности при разных заболеваниях. Наиболее изученной и регламентированной является терапия ЮРА.

EULAR были разработаны рекомендации по лечению ревматоидного артрита средствами ББМТ, согласно которым лечение ими следует начинать сразу после установления диагноза. При активном артрите компонентом первой линии терапии должен быть метотрексат, а для пациентов с факторами неблагоприятного прогноза, не получавших ранее средств базисного лечения, может быть предложена комбинированная терапия метотрексатом и генно-инженерным биологическим препаратом.

Современные стандарты курации раннего ревматоидного артрита основываются на том, что эффективность метотрексата подтверждена в многочисленных клинических исследованиях (уровень доказательств А). Лечение раннего артрита необходимо начинать как можно раньше, желательно в пределах 3 мес от появления симптоматики (уровень доказательств В). Доказано, что раннее назначение средств ББМТ позволяет улучшить функцию и замедлить деструкцию суставов (уровень доказательств В), при этом чем больше длительность болезни к моменту первого назначения препарата ББМТ, тем ниже его эффективность (уровень доказательств А). В этих рекомендациях указано, что регулярный мониторинг активности ревматоидного артрита и ответа на лечение (рекомендован индекс DAS) способствует улучшению результатов терапии (уровень доказательств В), и акцентируется внимание на необходимости тщательного мониторинга токсичности препаратов. При этом рекомендуется продолжение лечения метотрексатом неопределенно долго, включая периоды ремиссии.

По нашему мнению, вопрос о длительности терапии остается спорным. Преждевременная отмена препарата, по мнению большинства исследователей (Y.H. Lin, B.S. Gottlieb), более чем у половины пациентов может повлечь за собой развитие рецидива заболевания в течение первого года после прекращения лечения. С другой стороны, при наличии стойкой ремиссии заболевания на протяжении 2-3 лет большинство родителей, даже в случаях с предшествующим хорошим комплайенсом, предпринимают попытки самостоятельного прекращения приема препаратов. Поэтому целесообразной является разработка не только критериев назначения ББМТ, но и ее отмены.

Исследования по изучению эффективности и безопасности применения метотрексата при ревматоидном артрите продолжают более полувека: открытые

Продолжение на стр. 72.

Е.А. Ошлянская, Л.И. Омельченко, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

К вопросу о болезньюмодифицирующей терапии ревматических заболеваний у детей

Продолжение. Начало на стр. 70.

исследования проводились еще в 1950-1980 гг.; рандомизированные плацебо-контролируемые — в 1983-1985 гг.; активные сравнительные исследования с другими синтетическими препаратами — в 1985-1995 гг. Длительные проспективные исследования начались одновременно с 80-90-х гг. прошлого века. Комбинированные исследования с синтетическими препаратами, активные сравнительные исследования с биологическими препаратами, комбинированные исследования с биологическими препаратами продолжают до настоящего времени.

В педиатрической ревматологии использование метотрексата в качестве препарата для базисного лечения ЮРА ведет свой отсчет с 1986 г., когда ученые из Германии Н. Truckenbrodt и R. Hafner опубликовали результаты наблюдений за 19 пациентами с системным вариантом ЮРА. В дальнейшем А. Ravelli (Италия) указывает на необходимость раннего назначения базисной терапии метотрексатом у детей с ЮРА (менее 2 лет от начала заболевания при отсутствии признаков рентгенологического прогрессирования), когда аутоиммунный процесс еще не привел к необратимым структурным изменениям опорно-двигательного аппарата. В различных литературных источниках отмечается, что на фоне раннего начала лечения метотрексатом от 5 до 45% детей с ювенильными хроническими артритом достигают ремиссии в среднем через 6-13,5 мес.

Особенностью применения метотрексата в педиатрической практике является расчет дозы препарата на площадь поверхности тела ребенка.

Среди наблюдаемых нами 161 больного ЮРА 140 пациентов (86,9%) в составе комплексной терапии получали именно метотрексат, 11 (6,8%) — азатиоприн, 3 — лефлуноид, 12 (7,4%) — сульфасалазин, 106 (65,8%) — хлорохин или гидроксихлорохин, 2 — циклоспорин, 2 — препараты золота, 5 больных на протяжении всего периода наблюдения не получали средств ББМТ.

Наиболее эффективными при ЮРА считаются такие рекомендуемые комбинации лекарственных средств, как метотрексат + лефлуноид; метотрексат + циклоспорин; метотрексат + сульфасалазин и метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин. Среди наблюдаемых нами пациентов с ЮРА только 5 больных получали комбинированную базисную терапию (2 — метотрексат и хлорохин, 1 — метотрексат и сульфасалазин, 1 — метотрексат и циклофосфамид, 1 — метотрексат и лефлуноид), назначение аминохинолиновых препаратов практиковалось чаще всего в дебюте заболевания с последующей заменой на метотрексат или после его использования в случаях его высокой эффективности.

При проведении анализа эффективности терапии, нами, как и другими исследователями, были отмечены следующие преимущества лечения метотрексатом: достоверно высокая эффективность (сохраняется и при длительной терапии), особенно при сравнении с аминохинолиновыми препаратами; лучшая приверженность к лечению по сравнению с другими препаратами (от приема метотрексата самостоятельно отказались родители только 4 из 140 получавших его детей, тогда как от приема азатиоприна — 4 из 11 пациентов, что, возможно, обусловлено кратностью приема препарата; препараты золота и циклоспорина были отменены лечащими врачами); возможность комбинирования с другими иммуносупрессивными

средствами и генно-инженерными биологическими препаратами; низкая токсичность; относительная дешевизна.

Анализ данных катамнеза лечения ЮРА, проводимого в нашем отделении, позволил подчеркнуть, что основные схемы применяемой терапии существенно не отличались от общепринятых. Так, детям с олигоартритом назначались хинолиновые производные (6-8 мг/кг/сут; 3/4 пациентов). В большинстве случаев это происходило еще до первой госпитализации в наше отделение. При неэффективности лечения в течение 1-6 мес назначался метотрексат в дозе 7,5-10 мг/м²/нед, у 21 больного с выраженным экссудативным компонентом синовита — в сочетании с интраартикулярным введением глюкокортикоидных препаратов. При наличии переднего увеита практиковалось более раннее назначение метотрексата или назначение циклоспорина (последний в дозе 3,5-5 мг/кг/сут) (2 пациента).

У детей с полиартритическим вариантом течения ЮРА метотрексат чаще всего применяли в дозе 12-15 мг/м²/нед, при недостаточной его эффективности — до 20 мг/м²/нед, более чем в половине случаев лечение указанным препаратом сочеталось с пероральным назначением глюкокортикоидов (в дозе не более 0,5 мг/кг) с их последующей отменой. При неэффективности терапии в течение 3-6 мес и/или развитии побочных эффектов применяли комбинированную терапию. При системном варианте ЮРА лечение всегда начинали с приема глюкокортикоидных препаратов перорально или парентерально в суточной дозе от 1 до 10 мг/кг, метотрексат использовали в дозе 10 мг/м²/нед, при недостаточной эффективности производилась замена на парентеральный (внутримышечный или подкожный) путь введения метотрексата и/или увеличение его дозы до 15-20 мг/м²/нед; замена базисного препарата на азатиоприн (в среднем в дозе 1,5 мг/кг/сут); коррекция дозы или замена глюкокортикоидного препарата.

Преимуществами парентерального введения метотрексата являются: лучшая биодоступность препарата, не зависящая от степени его индивидуальной абсорбции (последняя может варьировать в пределах 20-80% от вводимой дозы) (Hoekstra et al., 2004); лучшая переносимость (в 100% случаев парентерального введения метотрексата в наших наблюдениях пациентом и врачом расценена как хорошая); более высокая эффективность по сравнению с приемом внутрь (Braun et al., 2008), при этом минимальная эффективная доза ниже до 10%; более быстрое наступление клинического эффекта (в среднем на 11 дней согласно нашим наблюдениям); более быстрое начало действия (Braun et al., 2008); доказанная безопасность применения у детей; меньшее количество регистрируемых нежелательных эффектов терапии, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта (Rutkowska-Sak et al., 2010); возможность отсрочить или даже исключить необходимость лечения ингибиторами ФНО (Bhargadwaj et al.). Также следует помнить, что метотрексат перорально можно назначать только в дозе менее 15 мг/нед, поскольку более высокая дозировка не всасывается в желудочно-кишечном тракте.

По мнению ряда авторов, переход на парентеральный прием метотрексата при ЮРА следует рассматривать в качестве перспективного варианта терапии в случаях, если при назначении комбинированного лечения препаратами биологической терапии и метотрексатом внутрь не удалось достичь успеха.

Резюмируя, необходимо отметить, что метотрексат является препаратом выбора

для лечения ЮРА. Основной задачей детского ревматолога после установления диагноза является раннее назначение указанного лекарственного средства и выбор адекватной подавляющей дозы. Показаниями для использования других средств ББМТ при ЮРА среди наблюдаемых нами детей были: при назначении азатиоприна или лефлуномида — неэффективность метотрексата при системных вариантах артрита; сульфасалазина — подозрение на спондилоартропатию, выявление дорсалгий, поражений желудочно-кишечного тракта, кожи и энтезитов; циклоспорина — неэффективность терапии ревматоидного увеита; хинолиновых производных — низкая исходная активность заболевания или редукция терапии при достижении эффекта.

Анализ данных клинического регистра нашего отделения показал, что по сравнению с другими препаратами, применяемыми для лечения ЮРА, при использовании метотрексата отмечается максимальная «удерживаемость» на терапии, составляющая в среднем около 63% (88 больных) в течение 5-летнего периода наблюдения.

Естественно, при решении вопроса о назначении метотрексата, как и большинства цитостатических средств, необходимо провести предварительное обследование ребенка. При этом преимуществом метотрексата является минимальный обязательный объем исследований, который включает: общий анализ крови; определение острофазовых показателей, в первую очередь количественное определение содержания С-реактивного белка; активность трансаминаз; содержание креатинина в сыворотке крови. Общемировыми стандартами предусматривается также оценка иммунного статуса в отношении вирусов кори и ветряной оспы.

Как известно, всеохватывающая вакцинапрофилактика управляемых инфекций приводит к формированию стойкого популяционного иммунитета к ним. В последнее десятилетие вопросы вакцинапрофилактики в Украине остаются крайне болезненными в связи с массовыми отказами родителей и врачей от выполнения календаря прививок.

В нашей клинике ранее было проведено исследование титров антител к вакцинальным антигенам у детей с ревматическими заболеваниями, которое показало, что титры антител к дифтерийному и столбнячному анатоксинам были достаточными (1:80-1:320) в случаях, когда срок от последнего введения вакцины не превышал 7 лет. Однако при определении в крови пациентов с диффузными болезнями соединительной ткани содержания антител к полиовирусам у 87,5% детей защитные титры не были выявлены или были недостаточными. Причем зависимость от длительности, степени активности заболевания, количества введений вакцин до начала заболевания, характера базисного лечения, по нашим данным, не обнаружена.

При этом анализ случаев тяжелого течения и летальности свидетельствовал о ведущей роли манифестации энтеровирусной инфекции и инфекции, вызванной вирусом Varicella zoster, у пациентов с ревматическими заболеваниями как в развитии их обострения, так и наступлении летального исхода. Поскольку в плановом порядке не определяются титры защитных антител к вирусам кори и ветряной оспы, мы практикуем проведение пассивной иммунопрофилактики путем введения не болевшим контактным детям внутривенного иммуноглобулина в конце возможного инкубационного периода в дозе 0,4 г/кг и назначения противовирусных препаратов (ацикловира). В связи с острой проблемой о вакцинопрофилактике сегодня необходимо изучить возможность проведения активной иммунизации в течение первых 5 дней от контакта с больным ветряной оспой путем введения

вакцин; некоторые из них представлены на фармацевтическом рынке Украины.

Возможно, целесообразной является вакцинопрофилактика ветряной оспы при отсутствии заболевания в анамнезе в фазе стойкой клинико-лабораторной ремиссии, при отмене базисного лечения цитостатическими средствами. В европейских странах практикуется предшествующая вакцинация больных детей — перед назначением средств с цитостатическим эффектом, если это возможно. В процессе терапии вакцинация живыми вакцинами (против кори, краснухи, ветряной оспы, туберкулеза) не проводится. Считается возможным в период ремиссии заболевания проведение прививок инактивированными вакцинами и анатоксинами, однако на фоне терапии их защитный эффект существенно снижается.

Крайне важным при мониторинге состояния ребенка, получающего ББМТ, является хороший комплаенс, гарантирующий регулярное посещение врача и проведение обследования, своевременное введение препарата и согласование его отмены или изменения дозы с врачом-ревматологом при развитии интеркуррентных инфекций. Большое значение имеет обучение членов семьи, их ориентация на лечение ребенка, проявление единомыслия в этом отношении, особенно на амбулаторном этапе лечения.

В нашей клинике предусматривается групповая и индивидуальная работа с психологом родителей и больного ребенка, получающего противоревматические препараты.

Важным при назначении метотрексата, как и любого цитостатического препарата, является информирование маленького пациента и его родителей о возможности развития и проявлениях побочных эффектов лекарственного средства.

Наиболее частые нежелательные реакции на фоне применения метотрексата

— Тошнота, рвота и анорексия. Многие врачи считают эти проявления надуманными. На медицинских форумах приходилось слышать мнение о том, что жалобы обусловлены предшествующими предупреждениями. Однако, с нашей точки зрения, лучше всегда исходить из того, что эти жалобы реальны. Для их преодоления можно назначать противорвотные средства, увеличить дозу фолиевой кислоты, проводить введение препарата в вечернее и ночное время, изменить путь введения на парентеральный, продолжить работу с психологом.

— Изъязвления в полости рта. Среди наших пациентов встречались в единичных случаях, и не всегда их можно было связать именно с назначением ББМТ. Лучшей профилактикой, безусловно, является своевременная санация зубов у пациента с ревматическим заболеванием.

— Гепатотоксичность. Среди наших пациентов в течение последнего десятилетия не отмечено ни одного случая необратимого повреждения гепатоцитов. Преходящее повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с референтными значениями в ряде случаев требовало отмены препарата, о чем будет сказано ниже.

— Местная реакция на парентеральное введение препарата в виде эритемы была отмечена только у одного пациента.

Для сравнительной оценки эффективности и безопасности парентерального и энтерального путей введения метотрексата при ЮРА в нашей клинике было проведено ретроспективное исследование. При решении вопроса о целесообразности парентерального (подкожного и внутримышечного) назначения метотрексата в высоких дозах в нашей стране, к сожалению, приходится сталкиваться с весьма ограниченным выбором препаратов. Эффективность комплексной терапии ЮРА с включением парентерального метотрексата в качестве средства базисного лечения сохранялась у 41 больного (93,3%) и в целом была сопоставима с эффективностью

энтерального приема метотрексата (по данным клинического регистра, в течение 6 недель от начала терапии среди 96 больных, получавших метотрексат перорально, она составляет 84,37%). В то же время переносимость парентерального метотрексата согласно оценке и врачом, и пациентами или их родителями в 100% случаев была расценена как хорошая.

Особенностью базисного лечения СКВ является конкретизация показаний в зависимости от клинического варианта течения, ограничение проведения ББМТ при наличии цитопенического синдрома и гепатита. Основным показанием к назначению средств ББМТ при СКВ является наличие маркеров неблагоприятного прогноза, невозможность повышения дозы или недостаточная эффективность стандартных доз глюкокортикоидных препаратов. В нашем отделении метотрексат применялся только у 2 больных СКВ при наличии артрита и стойких поражений кожи в дозе 10-15 мг/м²/нед. Азатиоприн назначался у 4 пациентов в качестве поддерживающей терапии при наличии в дебюте люпус-нефрита и/или гепатита, его суточная доза составляла 2-3 мг/кг. Чаще всего (у трети больных) в качестве ББМТ использовались препараты циклофосфида. Циклофосфамид был препаратом выбора при поражении почек (7 пациентов), нервной системы (2 ребенка с цереброваскулитом), полисерозите (3 пациента), васкулитии, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом (1 больной). Среди них у 3 детей циклофосфамид применялся в начале лечения в рамках пульс-терапии — до 1000 мг за одно введение, у остальных использовался вначале парентерально в дозе 100-200 мг на введение 3-5 раз с переходом на пероральный прием в суточной дозе 1-2 мг/кг в течение от 2 до 5 мес.

Аминохинолиновые препараты назначались у 11 обследованных нами больных с СКВ при преобладании поражения кожи и первично-хроническом течении в суточной дозе 200-400 мг. Длительность их применения колебалась от 1 мес до 6 лет. Несмотря на широкое использование указанных лекарственных средств, по данным комитета EULAR, проведено лишь несколько рандомизированных контролируемых исследований, демонстрирующих их эффективность при СКВ. В большинстве исследований было показано улучшение на фоне терапии, но не ясно, были ли эти пациенты с активной СКВ или с остаточными проявлениями активности. Доказательства обычно ограничены слишком малочисленными выборками.

Лефлуномид был назначен одному больному СКВ в связи с неэффективностью лечения другими базисными средствами (метотрексатом) в дозе 10 мг/сут, терапию пациент получает до настоящего времени; мофетила микофенолат — одному больному с люпус-нефритом при неэффективности циклофосфида, в последующем через 1 год был отменен по причине плохой переносимости.

Все дети с васкулитами (6 пациентов), наблюдавшиеся в нашем отделении, получали циклофосфамид в схеме лечения, аналогичной описанной у детей с СКВ.

Показаниями для назначения средств ББМТ у детей с ЮДМ считалось наличие маркеров неблагоприятного прогноза, невозможность повышения дозы или недостаточная эффективность стандартных доз глюкокортикоидных препаратов, являющихся средствами первой линии терапии при этом заболевании.

Среди них 12 пациентов (33,3%) получали хлорохин, 6 (17%) — метотрексат, по одному больному — пеницилламин и циклофосфамид в качестве базисного препарата.

Анализ тактики базисной терапии детей с системной склеродермией, синдромом Шарпа и overlap-синдромами, наблюдавшихся в нашем отделении, показал, что лечение таких пациентов наиболее хаотично и затруднено вследствие полиморфности и неодномоментности развития

симптомокомплекса, что приводит к неоднократному изменению формулировки диагноза и наименьшей эффективности терапии по данным оценки активности клинических проявлений болезни.

Чаще всего лечащие врачи в качестве стартовой терапии (в 28 случаях) назначали аминохинолиновые препараты, только 3 пациента с первичными поражениями суставов получали метотрексат (2 больных — парентерально) и 12 детей — D-пеницилламин. Среди этой группы пациентов зарегистрировано наибольшее количество больных (10 детей), которым вообще не назначались средства базисной терапии.

Таким образом, максимально часто в качестве средства ББМТ ревматических заболеваний врачи использовали метотрексат. Его назначали и пациентам с ЮРА, и в случаях СКВ, ЮДМ и системной склеродермии при наличии суставного синдрома. У некоторых больных метотрексат применялся в качестве стартовой терапии фактически до уточнения основного диагноза.

Считаем необходимым отметить, что пациенты с ЮДМ и системной склеродермией также могут получать метотрексат парентерально в виде подкожных (не внутримышечных!) инъекций. При соблюдении техники введения у них не формируются кальцинаты, однако эффективность препарата и темпы достижения эффекта существенно выше в связи с большей частотой поражения желудочно-кишечного тракта при этих заболеваниях, способствующих снижению биодоступности перорально назначаемых медикаментозных средств.

Целесообразно напомнить об обязательности тщательного мониторинга при применении метотрексата у детей. При назначении указанного препарата, как и любого другого цитостатического средства, необходимо проводить контроль гемограммы 1 раз в неделю/месяц в зависимости от состояния пациента, биохимическое исследование крови 1 раз в 2-4 мес, рентгенографию грудной клетки 1 раз в год. В первую очередь врача должны насторожить выявление абсолютных лейко-, нейтрофило- и лимфоцитопении, нарастание уровня креатинина и трансаминаз (в 3 раза), снижение уровня альбумина в сыворотке крови. Среди клинических проявлений особо опасны необъяснимые гипертермический синдром и кашель. Во всех случаях следует как можно раньше уточнить их причину, что необходимо для принятия решения об отмене или коррекции дозы метотрексата и назначении симптоматической терапии.

Что касается мониторинга безопасности медикаментозной терапии ревматических заболеваний при применении других средств ББМТ, то следует отметить, что в список предварительных исследований перед назначением циклофосфида нужно добавить общий анализ мочи, а перед назначением циклоспорина — определение мочевой кислоты в сыворотке крови и измерение артериального давления, хинолиновых производных — исследование остроты зрения и оценку состояния глазного дна. Все эти исследования необходимо регулярно проводить и в процессе лечения. Также, учитывая характер и потенциальные темпы развития нежелательных эффектов терапии, мониторинг клинических и лабораторных показателей следует выполнять чаще при назначении циклоспорина, пеницилламина и циклофосфида, чем при использовании метотрексата. Для предотвращения развития такого опасного осложнения, как геморрагический цистит, детям, получающим циклофосфамид и лефлуномид, рекомендуют обильное щелочное питье.

Анализ клинического течения болезни, характера лечения пациентов, наблюдавшихся в нашем отделении, позволил выявить основные проблемы при назначении им терапии: не всегда своевременно устанавливался диагноз; отмечались

Таблица. Эффективность ББМТ у детей с ревматическими заболеваниями в катамнезе 1-10 лет, n (%)					
Течение заболевания на момент публикации	Нозологическая единица				
	СКВ (n=32)	ЮДМ (n=36)	ЮРА+ЮСА (n=161)	Другие (n=58)	Всего (n=287)
Летальный исход	1 (3,12)	2 (5,55)	4 (2,48)	2 (2,44)	9 (3,13)
Непрерывно-рецидивирующее течение	6 (18,7)	5 (13,88)	12 (7,45)	2 (3,44)	25 (8,71)
Медикаментозная стабилизация процесса	23 (71,87)	27 (75)	137 (85,09)	53 (91,37)	240 (83,62)
Безмедикаментозная ремиссия	2 (6,24)	2 (5,55)	5 (3,1)	0	9 (3,13)
Тяжелая инвалидизация (функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата III) при отсутствии активности воспалительного процесса, необходимость в оперативной терапии	0	0	3 (1,86)	1 (1,22)	4 (1,13)

трудности при выборе препарата и дозового режима глюкокортикоидов и ББМТ; недостаточность ее контролирующего эффекта и неконкретность показаний для ее выбора в стандартах лечения; высокая общая стоимость лечения, что определяет невозможность его полного соответствия мировым стандартам; ограничение возможности использования средств биологической терапии ввиду отсутствия обеспеченности препаратами; частое развитие побочных эффектов вследствие недостаточного учета сопутствующей патологии; широкий спектр препаратов необходимой сопроводительной терапии, что приводит к неоправданной полипрагмазии и непредсказуемому их взаимодействию.

В течение первых трех месяцев от начала ББМТ у большинства пациентов была достигнута клинко-лабораторная ремиссия заболевания. Только у 9 детей (4,3%) она не наблюдалась, из них в катамнезе у 4 больных отмечен летальный исход.

У 18,46% из 208 пациентов, получавших ББМТ, в процессе наблюдения производилась замена средств базисной терапии, из них только 8 детей (2,78%) получали в течение периода наблюдения поочередно 3 базисных препарата, и только 6 больных (2,09%) — комбинированную терапию двумя средствами ББМТ.

Отмена средств ББМТ потребовалась в случаях возникновения нежелательных эффектов (в большинстве случаев она была временной) у 22 (7,6%) пациентов (у одного ребенка вследствие развития туберкулеза, у 2 больных — желудочно-кишечного кровотечения, у одного пациента — пульмонита, у 3 детей — цитопении, у 15 больных — при повышении активности трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей референтных значений); у такого же количества пациентов в связи с плохой переносимостью (19 из них получали метотрексат, 1 — мофетила микофенолат, 2 — циклофосфамид); у некоторых больных при достижении цели терапии (8 пациентов — 2,7% случаев) или недостаточной эффективности (12 больных — 4,2% случаев), изначально нерациональным назначении препарата (3 пациента: в 2 случаях неправильно установлен диагноз и в одном — некорректно выбран препарат).

Учитывая частоту использования средств ББМТ, необходимо отметить, что наилучшими переносимостью и безопасностью обладает метотрексат. Из всех пациентов, получавших лечение указанным препаратом, терапия была прекращена в связи с развитием побочных эффектов только в 5 случаях. Неудовлетворительная переносимость метотрексата характеризовалась возникновением в течение первых 2-4 недель приема тошноты, рвоты, изжоги, метеоризма, болей в животе, требовавших назначения дополнительных лекарственных средств. Нами была выполнена сравнительная оценка этих проявлений у детей с ревматическими заболеваниями в зависимости от данных анамнеза в отношении гастроэнтерологической патологии.

Так, согласно данным клинического регистра пациентов с ревматическими заболеваниями у четверти детей были выявлены

клинические признаки патологии желудочно-кишечного тракта, при этом две трети из этих пациентов наблюдались до развития данного заболевания у гастроэнтерологов по поводу функциональных и воспалительных заболеваний пищеварительного канала. У 83,4% больных с жалобами диспепсического характера и изменениями при физикальном осмотре в ходе эндоскопического обследования обнаружены воспалительные гастропатии, преимущественно катаральные. Анализ частоты их выявления в зависимости от характера проводимой терапии показал, что максимальный риск их развития отмечен в случаях одновременного назначения глюкокортикоидных, нестероидных противовоспалительных средств и метотрексата. При проведении монотерапии гастропатии не обнаруживали. Частота гепатотоксичности составляла 8,5%, и ее выявление также отмечено только в случаях поликомпонентной терапии.

Среди больных ЮРА диспепсические нарушения в процессе терапии определялись в среднем у 56% с практически равной частотой в группах детей, получавших и не получавших метотрексат, что свидетельствовало о преимущественной роли противовоспалительной терапии в их развитии.

В нашей клинике в 2007-2009 гг. проводились исследования, выявившие наличие нарушений микробиоценоза кишечника у всех больных ЮРА. In vitro была доказана способность метотрексата дозозависимо подавлять рост лактобацилл. Этот факт объясняется частичной утилизацией микроорганизмами метотрексата и, соответственно, может обуславливать необходимость повышения его дозы для достижения терапевтического эффекта при пероральном применении. Развитие же дисбиотических нарушений также усугубляет течение диспепсических расстройств у детей с ЮРА и может требовать коррекции терапии. Таким образом, при неудовлетворительной переносимости препарата возникает необходимость выбора более оптимального в таких случаях парентерального пути введения.

Эффективность терапии была прослежена в доступном катамнезе в течение 1-10 лет. В целом у 86,75% пациентов отмечена медикаментозная, а в ряде случаев — и безмедикаментозная стабилизация процесса (табл.), что достоверно (p<0,05) выше, чем частота неблагоприятного течения заболевания (12,97%).

Таким образом, опыт применения болезньмодифицирующих препаратов замедленного действия в детской ревматологии достаточно большой. Он свидетельствует, что при назначении средств базисной терапии сохраняется высокая эффективность, хороший профиль безопасности лечения, что наряду с доступностью этих препаратов служит основанием для широкого и своевременного их использования в педиатрической практике.

Список литературы находится в редакции. 

С.В. Федьків, ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Магнітно-резонансна томографія як сучасний метод візуалізації в кардіології

За останні роки в клінічній практиці, зокрема в кардіології, відмічається прогресивний розвиток та імплементація нових технологій і сучасних методів візуалізації й діагностики з метою своєчасного виявлення патологічних змін з боку різних органів і систем, характеру їх прояву та ступеня тяжкості, серед яких магнітно-резонансна томографія (МРТ) є яскравим прикладом практичної реалізації новітніх досягнень у клінічній медицині, у тому числі в кардіології [9, 14, 22].

На сьогодні МРТ-діагностика дозволяє проводити оцінку багатьох випадків серцево-судинної патології. У кардіологічній практиці з використанням МРТ стали можливими дослідження внутрішньосерцевих і перикардіальних структур, середостіння, легневих судин з проведенням детальної візуалізації та аналізу серцевої й судинної патології [3, 4, 12].

У наш час інтенсивно розвивається магнітно-резонансна ангиографія, за допомогою якої стала можливою діагностика грудного і черевного відділів аорти та їх гілок, судин головного мозку та шиї, а також вінцевих артерій і периферичних судин [7, 10, 13, 18].

Значення МРТ-діагностики в кардіології

Метод МРТ дозволяє проводити на сучасному діагностичному рівні розширені кардіологічні, ангиографічні дослідження будь-яких судинних басейнів, включаючи детальну візуалізацію й оцінку особливостей будови камер серця і судин з їх просторовим співвідношенням і вивченням структури міокарда. МРТ-вентрикулографія з високою точністю відображає основні морфометричні параметри й показники серцевої гемодинаміки й виступає одним з еталонних методів вивчення розмірів та об'ємів камер серця [5, 19].

МРТ-кардіологічне дослідження з функціональним аналізом значно розширює діагностичні можливості методу, що дозволяє проводити повну оцінку скоротливої здатності міокарда, точно визначити функціональні параметри серця (в систолу і діастолу) і виявляти порушення функції аортального, мітрального, трикуспідального й легеневого клапанів. Крім того, за допомогою стандартизованого томографічного сегментарного аналізу серця із застосуванням методики кіно-МРТ точно визначається регіональна і глобальна скоротлива здатність міокарда [6, 8, 21].

Особливе значення серед МРТ-кардіологічних досліджень мають методики з доведенням болусним контрастуванням для оцінки перфузії міокарда: у ранню фазу контрастування для верифікації гострих процесів – інфаркту міокарда (ІМ), міокардиту та в пізню (відстрочену) фазу – контрастування на наявність запальних, фіброзних і постішемічних, рубцевих змін міокарда з оцінкою його життєздатності. У спеціалізованих кардіологічних установах під час МРТ-обстежень серця додатково проводяться стрес-фармакологічні тести, які більш точно дозволяють визначити зони ішемічного ураження міокарда.

Сучасний комплекс МРТ-кардіопакета із синхронізацією сканування за ЕКГ включає можливість вивчення морфології серця та його скорочувальної функції, оцінки функції клапанів і розрахунків параметрів функції шлуночків (маса, фракція викиду, хвилиний об'єм, ударний об'єм, товщина стінок та ін.) з табличними і графічними кольоровими відтвореннями результатів й обробкою даних у режимі «чорна кров» і «біла кров», у кінорежимі, а також у 2D-, 3D- та 4D-реконструкціях. Функціональний аналіз серця проводиться під час перегляду всього серцевого циклу у вигляді

відеоданих – кінопетлі у спокої, а також з можливістю проведення фармакологічних стрес-тестів.

МРТ-програми з кількісного аналізу кровообігу дають змогу проводити дослідження з контрастуванням і візуалізацією надходження контрастної речовини в реальному часі й здійснювати аналіз току крові з оцінкою напрямку, швидкості, вимірювання градієнтів тиску в порожнинах серця, аорті та легневих артеріях.

Але, незважаючи на діагностичні переваги методу МРТ перед іншими, він має застосовуватися на другому етапі діагностичного процесу серцево-судинних захворювань, після попереднього проведення інструментальних, лабораторних, функціональних методів та ехокардіографії (ЕхоКГ), коли є необхідність у подальшій верифікації кардіологічних патологічних змін за допомогою методів візуалізації.

Показання до застосування МРТ при діагностиці серцево-судинних захворювань

Сучасні МРТ-кардіологічні дослідження і МРТ-ангіографічні методики дають змогу проводити без інвазивних втручань та іонізуючих методів повне широке обстеження кардіологічних хворих з метою діагностики коронарогенних і некоронарогенних захворювань: ішемічної хвороби серця – ІХС (виявлення свіжих ішемічних змін міокарда й ділянок з постінфарктним кардіосклерозом), кардіоміопатії різного генезу, міокардитів і хвороб перикарда різної етіології, пухлин серця (доброякісних, злоякісних), захворювань клапанів серця (оцінка ступеня стенозування й ступеня регургітації та інших параметрів кровотоку), вроджених і набутих вад серця, патології магістральних судин, системних хвороб та ін.

Діагностичні можливості методу кардіо-МРТ та МР-ангіографії (МРА): детальна візуалізація анатомії і морфології камер серця; кількісна оцінка показників серцевої гемодинаміки (об'єму, розмірів і функції шлуночків серця); оцінка регіональної і глобальної скоротливої здатності серця; оцінка функції клапанів; оцінка перфузії міокарда; діагностика ускладнень гострого ІМ (справжні і несправжні аневрismi, дефекти/надриви стінки, пристінкові тромби та ін.); виявлення захворювань міокарда (міокардити різної етіології, саркоїдоз, амілоїдоз); виявлення захворювань перикарда (гемоперикардит, перикарити різної етіології, травми перикарда); візуалізація внутрішньосерцевих і перикардіальних утворень (тромби, доброякісні/злоякісні пухлини); діагностика кардіоміопатій; діагностика аритмогенної дисплазії правого шлуночка (ПШ), некомпактного міокарда лівого шлуночка (ЛШ); дослідження анатомічних особливостей вроджених вад серця; оцінка вроджених вад розвитку аорти, магістральних судин та її гілок (коарктація аорти, аномалії дуги аорти, гіпоплазія судин, судинні кільця та ін.); аналіз результатів оперативного втручання з приводу вроджених вад серця та магістральних судин; виявлення ділянок патологічно зміненого кровотоку,

патології клапанів серця; кількісна оцінка клапанної регургітації; діагностика патології екстракраніальних артерій; виявлення аневрismi, мальформацій інтракраніальних артерій; діагностика стенозів та оклюзії сонних артерій; візуалізація аномалій відходження вінцевих артерій, аневрismi, атеросклеротичних і стенотичних змін вінцевих артерій; оцінка функціонального стану і прохідності аортокоронарних та мамарнокоронарних шунтів; виявлення тромбоемболії легневих артерій (ТЕЛА); захворювань грудної й черевної аорти, включаючи розшарування, аневрismi, розриви, тромбози стінки аорти; стенозів і оклюзії ниркових артерій; стенозів, оклюзії, тромбозу, аневрismi артерій нижніх кінцівок (клубових, стегнових, колінних та інших судин); тромбозу вен нижніх кінцівок [1, 2].

Переваги МРТ:

- Відсутність променевого навантаження.
- Неінвазивність.
- Висока тканинна контрастність і роздільна здатність.
- Можливість отримання зображень серця і судин без контрастної речовини, а також при контрастуванні.
- Мультипланарні МРТ-зображення анатомічно оцінюють серцево-судинні структури і виявляють точну локалізацію патологічного процесу, його множинність і поширеність.

- Широкі можливості аналізу МРТ-даних із застосуванням спеціальних МРТ-методик.

- Можливість оцінки динамічних характеристик досліджуваних анатомічних регіонів.

Недоліки МРТ:

- наявність протипоказань до проведення МРТ;
- клаустрофобія;
- необхідність зберігати нерухомість під час обстеження відносно тривалий час (30, 45, 60 хв);
- необхідність седатії пацієнтів у важкому неврологічному статусі;
- висока вартість МРТ-досліджень та обслуговування МРТ-апарата.

Протипоказання до проведення МРТ-обстежень

Відносні:

- Вкрай важкий стан хворого, який підтримується апаратами життєзабезпечення та моніторингу.
- Неврологічні, психічні захворювання, виражений болізовий синдром, що не дозволяють зберігати нерухомість пацієнта під час обстеження (у цих випадках МРТ виконується з премедикацією).

- Клаустрофобія.
- Вагітність терміном до трьох місяців.

Прямі:

- штучний водій ритму серця;
- імплантований дефібрилятор;
- феромагнітні металеві імпланти;
- феромагнітні кліпси після операцій на судинах головного мозку;
- інсуліновий насос;
- стимулятор блукаючого нерва;
- наявність в організмі осколків неясної природи (після нещасних випадків, ДТП тощо);
- чужорідні тіла очного яблука;
- імпланти внутрішнього вуха.

Методика виконання

МРТ-кардіологічних досліджень

Оптимальна візуалізація анатомії серця під час МРТ-кардіологічного дослідження вимагає певної техніки проведення, за якої обов'язковим є застосування

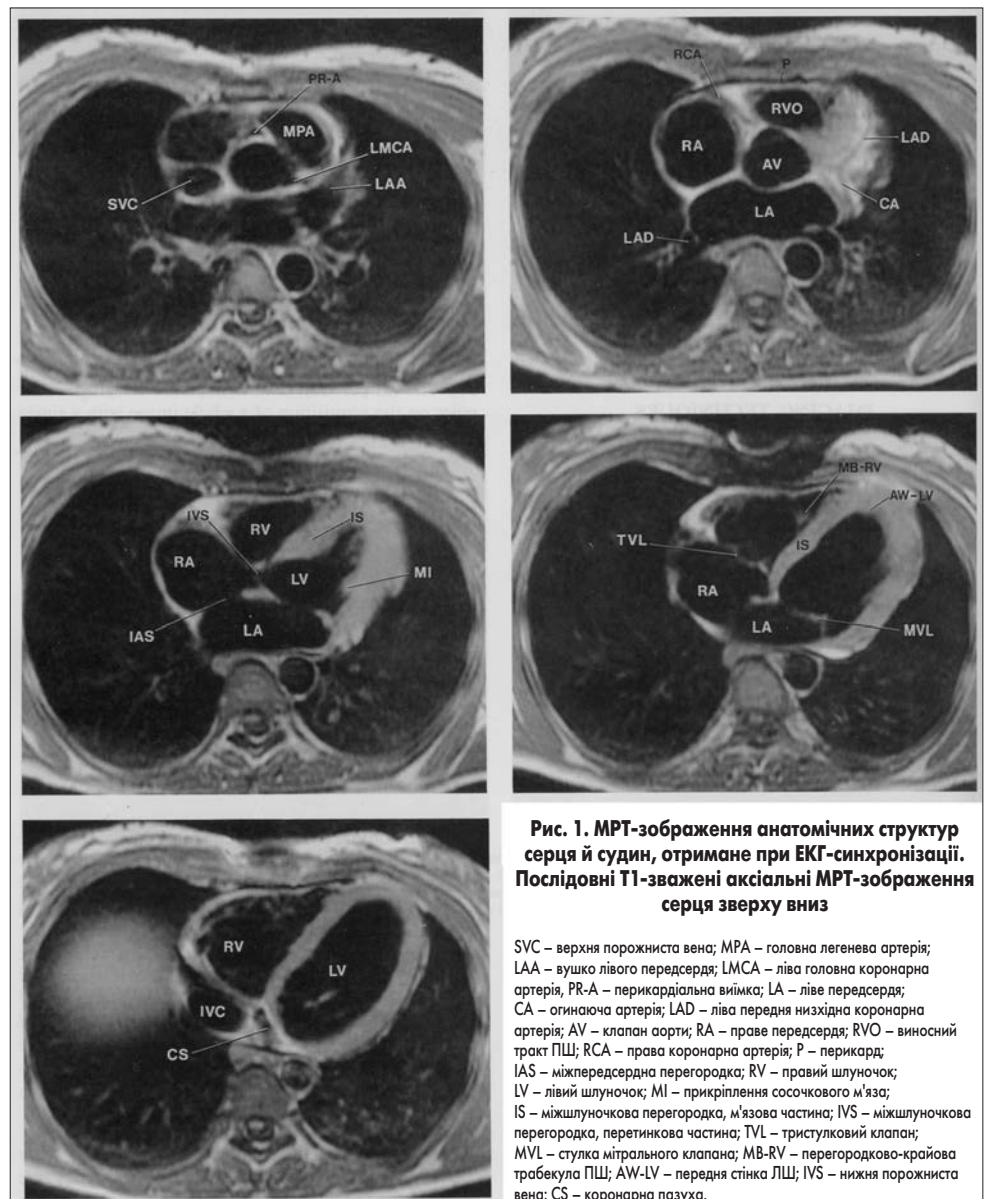


Рис. 1. МРТ-зображення анатомічних структур серця й судин, отримане при ЕКГ-синхронізації. Послідовні Т1-зв'язані аксіальні МРТ-зображення серця зверху вниз

SVC – верхня порожниста вена; MPA – головна легенева артерія; LAA – вушко лівого передсердя; LMCA – ліва головна коронарна артерія, PR-A – перикардальна вимка; LA – ліве передсердя; CA – огинаюча артерія; LAD – ліва передня низхідна коронарна артерія; AV – клапан аорти; RA – праве передсердя; RVO – вивідний тракт ПШ; RCA – права коронарна артерія; P – перикард; IAS – міжпередсердна перегородка; RV – правий шлуночок; LV – лівий шлуночок; MI – прикріплення сосочкового м'яза; IS – міжшлуночкова перегородка, м'язова частина; IVS – міжшлуночкова перегородка, перетинкова частина; TVL – трикутний клапан; MVL – стулка мітрального клапана; MB-RV – перегородково-крайова trabecula ПШ; AW-LV – передня стінка ЛШ; IVS – нижня порожниста вена; CS – коронарна пазуха.

ЕКГ-синхронізації та синхронізації дихання.

При проведенні МРТ-кардіологічного дослідження типовим є положення пацієнта лежачи на спині із зручним розміщенням кінцівок. Перед дослідженням пацієнта інформують про необхідність затримки дихання на короткий період часу для запобігання виникненню на МРТ-зображеннях артефактів від дихальних рухів грудної клітки та діафрагми.

Більшість МРТ-досліджень серця й аорти виконуються з використанням РЧ-котушки, вмонтованої всередину каналу томографа. Якщо необхідне більш високе просторове розрішення, краще співвідношення «сигнал-шум» та зменшення поля зображення, використовуються поверхневі котушки. Частіше застосовуються спеціальні котушки для грудної клітки.

МРТ-візуалізація анатомічних структур серця й магістральних судин

При МРТ-дослідженнях отримання тривимірного зображення камер серця і його структур є обов'язковою вимогою для належної інтерпретації зображень. На відміну від ЕхоКГ, метод МРТ дозволяє отримувати візуалізацію серця в будь-якій площині незалежно від доступності акустичних вікон. Відповідна комбінація ортогональних площин серця при МРТ на мультипланарних зображеннях забезпечує інтерпретацію з істинними вимірами, на яких серцево-судинні структури можуть бути детально визначені.

Поперечні МРТ-зрізи серця та магістральних судин можуть слугувати орієнтиром для зміцнення знань топографічної анатомії серцево-судинних структур (рис. 1). МРТ-зображення можуть бути отримані на одному рівні та/або з проходженням через усе серце.

На МРТ-зображеннях завдяки природному контрасту між кров'ю й міокардом відтворюється чітке зображення шлуночків і передсердь, а також міжпередсердних і шлуночкових перегородок.

При стандартному МРТ-дослідженні загалом достатньо поперечної, сагітальної й корональної площини. Однак вони не ортогональні до характерної осі серця. Фактично серце розміщено в грудній порожнині з ротацією вліво і каудально на 30–45°. Оскільки будь-яка довільна орієнтація відображення площини досяжна при МРТ-дослідженні, то проекції по довгій або короткій осі серця завжди точно отримуються. МРТ-дослідження серця й грудної аорти починають з виконання серії аксіальних (поперечних) зрізів. На їх основі визначаються типові рівні серцево-судинних структур і проводиться розмітка інших перерізів серця. Сагітальні й корональні зрізи потрібні для анатомічної візуалізації серця, середостіння, грудної та черевної аорти, інших магістральних судин і виявлення вроджених особливостей їх будови. Планування двокамерної проекції серця необхідно для отримання чотирикамерної проекції, яка потрібна для планування МР-зображень ЛШ і ПШ за короткою віссю (рис. 2).

Кардіо-МРТ із застосуванням контрастної речовини

Для кращого виявлення патологічних змін, насамперед ішемічного ураження міокарда, МР-сигнал може бути посилений шляхом болюсного внутрішньовенного введення парамагнітної контрастної речовини, що буде проявлятися посиленням МР-сигналу в постінфарктній зоні (ЛШ) [15].

Найчастіше в клінічній практиці для МРТ-досліджень використовують хелатні сполуки металу гадолінію (Gd) і контрастні речовини з його вмістом — гадовіст, магневіст, омніскан, томовіст. Ці контрастні речовини змінюють тривалість T1- і T2-

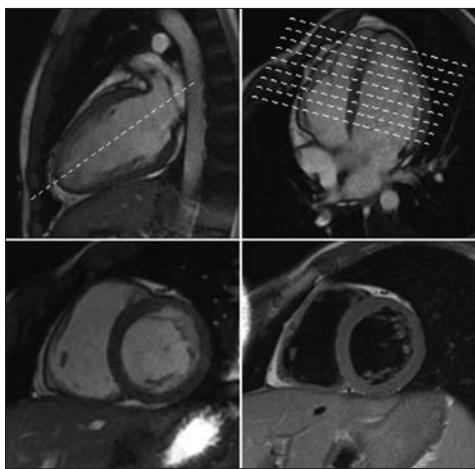


Рис. 2. Ортогональні проекції сканування серця і відповідні їм МРТ-зрізи

релаксації. Для виявлення змін в гострому періоді ішемічного ураження міокарда використовують перфузійну МРТ [20, 22].

Метою контрастного підсилення є оцінка перфузії міокарда в ранню фазу контрастування за гострого ІМ, а також оцінка в пізню фазу відстроченого контрастування на наявність фіброзних, постішемічних змін міокарда (рис. 3).

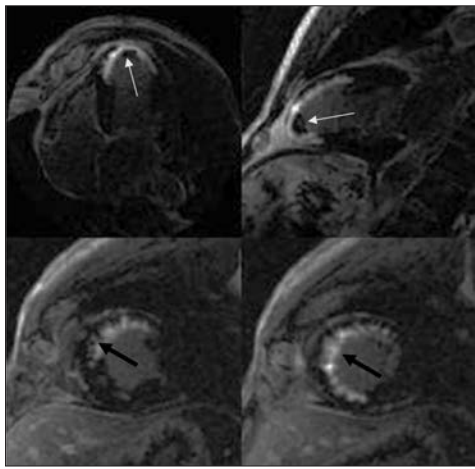


Рис. 3. МРТ-зображення ЛШ по довгій і короткій осі при відстроченому контрастуванні з Gd. На МРТ-зображеннях відмічається посилення інтенсивності МР-сигналу (пізні посилення) й затримка вимивання контрасту в зоні субендокардіальних постінфарктних змін (чорна стрілка). Чітко візуалізується тромб у проекції верхівкового сегмента ЛШ (біла стрілка)

Під терміном «тканинна перфузія» розуміється процес доставки з кров'ю кисню на капілярному рівні. При МРТ-перфузії серця вводиться 20 мл МР-контрастної речовини внутрішньовенно болюсно за допомогою автоматичного шприца-інжектора з великою швидкістю (5 мл/с). МР-перфузія виявляє зміни на мікроциркуляторному рівні, які можуть виникати вже в перші хвилини від початку клінічної симптоматики. Життєздатний міокард характеризується кількома ознаками: цілісністю клітинних мембран, збереженою метаболічною активністю і інотропним резервом. Ці характеристики формують основу різних сучасних методів дослідження, а також застосування методів візуалізації серця для виявлення ознак життєздатності міокарда, якими є МРТ, однофотонна емісійна комп'ютерна томографія і позитронно-емісійна комп'ютерна томографія [9].

МРТ-методика, яку називають delayed myocardial enhancement — уповільнене гіперпосилення, сьогодні є референтним стандартом для дослідження та оцінки життєздатності міокарда (рис. 4 А, В).

При кардіо-МРТ з фармакологічним навантаженням проводиться діагностика ІХС з визначенням перфузії міокарда і порушенням кровообігу. З цієї метою МРТ-сканування проводиться в спокої й зі стрес-тестом, за якого внутрішньовенно вводиться добутамін. Під час МРТ-аналізу даних виявляється поліпшення скоротливості стінки серця при введенні низьких доз добутаміну, тобто за наявності життєздатного міокарда, і погіршення скорочення — у разі введення більш високих доз, якщо вони забезпечуються вільною артерією зі значним стенозом.

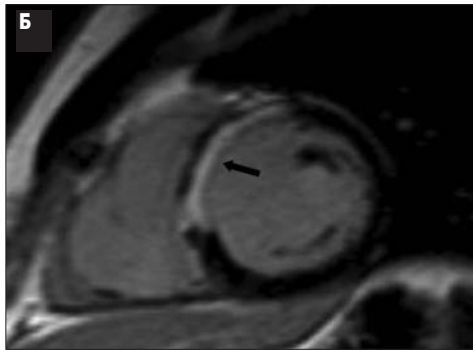
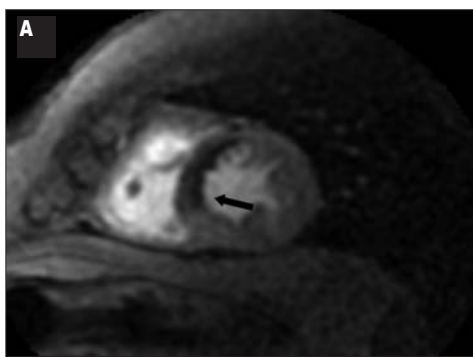


Рис. 4. МРТ-зображення за методикою delayed myocardial enhancement

А — після болюсного введення препарату гадолінію неуразений міокард показує збільшення інтенсивності МР-сигналу з подальшим «вимиванням» контрастної речовини. Міокард, який забезпечується кров'ю через стенозовану судину, буде давати сигнал низької інтенсивності, це — перше проходження контрасту (стрілка). В — у разі пізнього посилення (на 15–20 хв) при постачанні міокарда кров'ю через стенозовану артерію на МРТ буде відзначена затримка інтенсивного МР-сигналу (стрілка). Міокард з інфарктом містить більше гадолінію порівняно з нормальним міокардом через порушення процесу «вимивання». Це викликано тим, що в пошкодженному міокарді більший об'єм позаклітинного простору, і тим, що у разі порушення перфузії сповільнюється вимивання контрастної речовини.

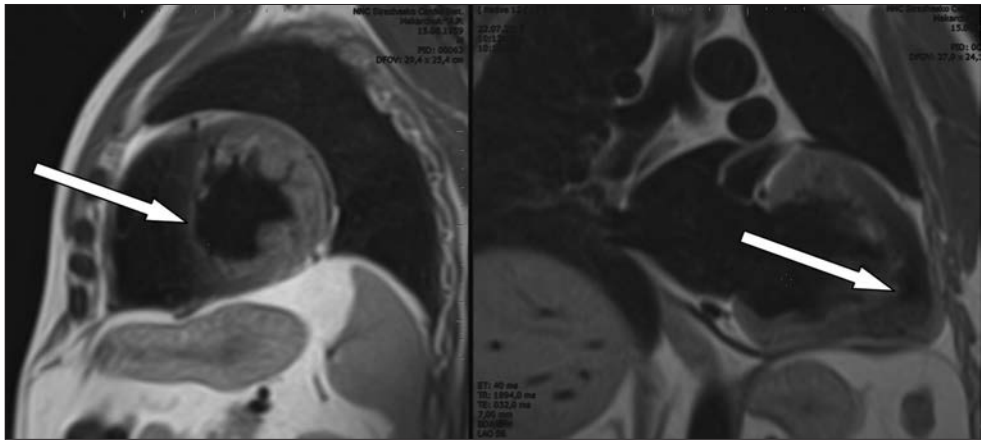


Рис. 5. МРТ-зрізи ЛШ по короткій і довгій осі з ознаками зниження інтенсивності МР-сигналу в зоні ІМ в проекції міжшлуночкової перегородки та передньої стінки ЛШ

Сьогодні доведено практичне значення МРТ в оцінці перфузії міокарда, підтвердженням чого є велика кількість публікацій в європейських та американських фахових радіологічних і кардіологічних літературних джерелах [9, 14, 15, 17, 20, 23].

Визначення життєздатності міокарда є дуже важливим критерієм для тактики лікування хворих з регіонарними порушеннями скоротливості ЛШ.

Зокрема, оцінка життєздатності міокарда, поряд з інформацією про стан коронарного русла і фракцією викиду ЛШ, може мати вирішальне значення у разі визначення показань до оперативного лікування ІХС, оскільки своєчасна інтвенційна реваскуляризація життєздатних дисфункціонуючих ділянок відновлює їх скоротливість, знижує ймовірність серцевої недостатності й покращує прогноз. МРТ-кардіологічне дослідження надзвичайно важливе для хворих на ІХС із систолічною дисфункцією ЛШ, ускладненою недостатністю кровообігу. Отримані результати дають змогу спланувати тактику ведення хворих і прогноз хірургічного лікування.

Виявлення життєздатного міокарда методом МРТ найбільш актуально для хворих, які мають виражені порушення систолічної функції з фракцією викиду 35% і менше, тому що в цьому випадку ризик оперативного втручання виправдовується потенційною можливістю поліпшення як регіонарної, так і глобальної скоротливої функції ЛШ.

Слід зазначити, що особливу групу становлять пацієнти з порушенням вуглеводного обміну (хворі на цукровий діабет та з порушенням толерантності до

вуглеводів), оскільки ризик розвитку у них інтра- та післяопераційних ускладнень набагато вищий, ніж у хворих з нормальним вуглеводним обміном. У зв'язку з цим визначення тактики ведення цієї групи хворих вимагає найвищої точності оцінки життєздатності міокарда для встановлення необхідності і можливості проведення оперативного лікування.

Метод МРТ найчастіше застосовують для оцінки стану міокарда при ІМ як у ранньому, так і пізньому періодах. За допомогою методу МРТ із значною точністю можуть бути визначені постінфарктні рубцеві зміни в серцевому м'язі після перенесеного ІМ (рис. 5).

З точки зору клінічного спостереження, під час лабораторних, інструментальних і функціональних обстежень отримано небагато чітких даних стосовно точної прижиттєвої діагностики зон ІМ та безпосереднього кількісного й якісного аналізу його структур. Можливість методу МРТ диференціювати неушкоджений міокард від некротизованої зони ураження дуже важлива, тому що має потенційне значення у разі вибору ранньої адекватної фармакотерапії.

На відміну від дослідження в гострому постінфарктному періоді, МРТ-діагностику корисно використовувати для оцінки поширення структурного ушкодження міокарда у пацієнтів з уже перенесеним ІМ.

За клінічними показаннями МРТ також необхідно проводити тим пацієнтам, чие відновлення після ІМ відбувається повільніше, ніж очікується. МРТ дозволяє чітко виявляти ділянки стоншування стінки ЛШ як прояв ремоделювання, що частіше виникає при трансмуральному ІМ. Зазвичай відмічається різкий перехід товщини міокарда між нормальними та інфарктзміненними ділянками (рис. 6).



Рис. 6. МРТ-зображення ЛШ по довгій осі з ознаками ремоделювання ЛШ: дилатація порожнини, витончення до 3 мм й розтягнення передньої стінки ЛШ в зоні ІМ (білі стрілки). У проекції верхівки ЛШ локальний пристінковий тромб (чорна стрілка)

У хворих із серцево-судинними захворюваннями при МРТ-дослідженнях можуть випадково виявлятися тромботичні маси. Цей метод є досить ефективним для виявлення внутрішньопорожнинних

Продовження на стор. 76.

С.В. Федьків, ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Магнітно-резонансна томографія як сучасний метод візуалізації в кардіології

Продовження. Початок на стор. 74.

тромбів серця. Найчастіше пристінкові тромби спостерігаються в проекції верхівки ЛШ у хворих з перенесеним ІМ (рис. 7). Також у пацієнтів з різними формами порушення серцевого ритму виявляється локалізація тромбів у лівому передсерді та його вушечку. Для тромботичних мас характерною ознакою на МРТ-зображеннях є низька інтенсивність МР-сигналу.

Відсутність функціонального поліпшення в гострому, підгострому і пізньому постінфарктному періоді може бути пов'язана з поширенням зони пошкодження міокарда відповідної стінки ЛШ, а також із значним трансмуральним ІМ та формуванням постінфарктної аневризми ЛШ (рис. 8, 9).

Слід зазначити, що МРТ-дослідження дає можливість детального опису

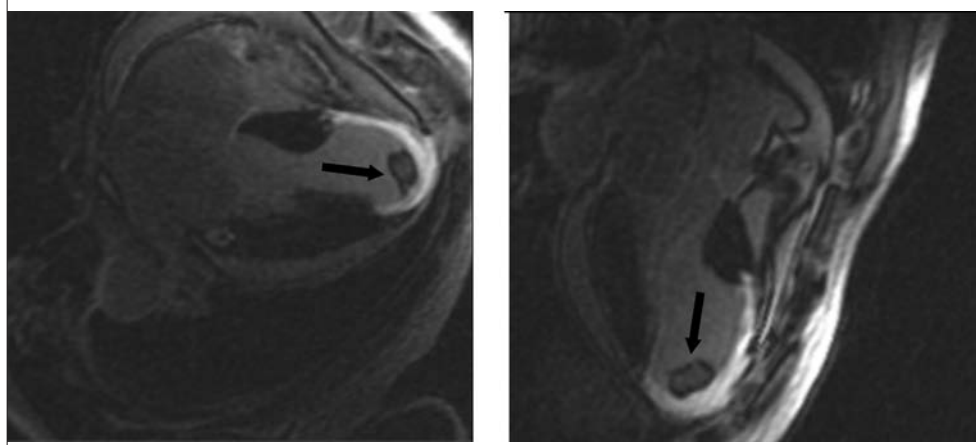


Рис. 7. МРТ-зображення порожнини ЛШ у двокамерній позиції при трансмуральному ураженні в проекції верхівкового сегмента, бокової стінки ЛШ і н/З міжшлуночкової перегородки. У проекції верхівки ЛШ візуалізується пристінковий тромб (стрілка)

У хворих на ІХС у разі вивчення показників серцевої гемодинаміки необхідно проводити оцінку глобальної і регіональної скоротливої здатності ЛШ [16]. При кардіо-МРТ враховується ще додатковий 17-верхівковий сегмент, який складно визначити методом ЕхоКГ через обмеження здатності його акустичного вікна. 17-сегментний МРТ-аналіз ЛШ проводиться з урахуванням відповідного розподілу вінцевих артерій. Знання розподілу судин коронарного русла у певній послідовності дозволяє визначити стеноз відповідної вінцевої артерії. Завдяки 17-сегментарній оцінці ЛШ, стандартизованій для МРТ- та КТ-зображень, топографічно легко визначаються ділянка інфаркту та його співвідношення до судинних басейнів вінцевих артерій [6, 16].

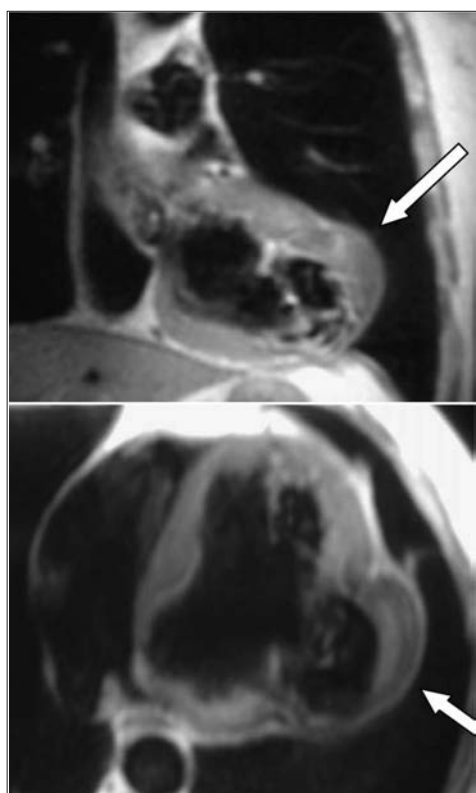


Рис. 8. МРТ-зображення ЛШ в коронарному й поперечному перерізі

МРТ-зображення демонструють великий розмір гострої постінфарктної аневризми ЛШ (стрілки).

постінфарктних аневризм ЛШ з точною оцінкою їх розмірів та локалізації. МРТ — найкращий метод для верифікації аневризми серця та подальшого ведення хворого, а також планування хірургічного лікування [11].

Отже, МРТ являє собою один із найбільш досконалих методів візуалізації серцево-судинної системи й на сьогодні є найкращим методом оцінки структурних і функціональних змін міокарда при ІХС.

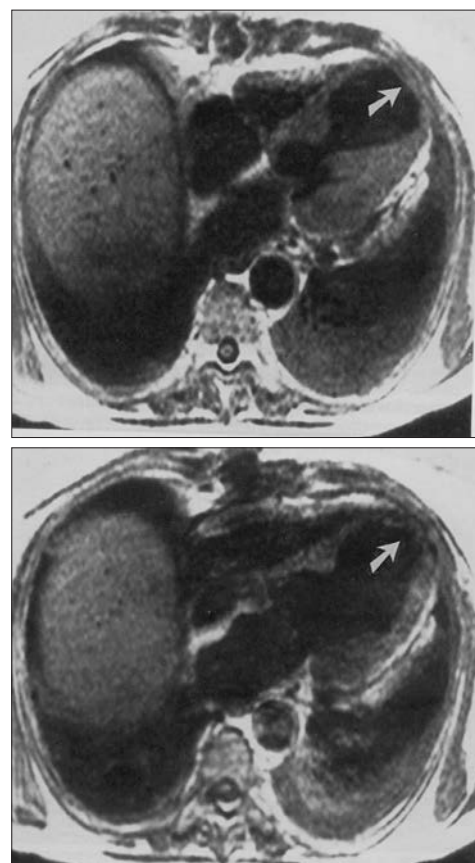


Рис. 9. МРТ-зображення ЛШ в поперечному перерізі в систолу і діастолу

Встановлено ознаки постінфарктної аневризми ЛШ у хворого з перенесеним 3 міс тому трансмуральним ІМ. Візуалізується значне стоншення нижньої частини міжшлуночкової перегородки й області верхівки ЛШ (стрілки) з компенсаторною гіпертрофією міокарда в неуразітній зоні ЛШ. Плавний перехід між нормальним і стоншеним міокардом ЛШ типовий для справжніх аневризм шлуночків. МРТ-ознак внутрішньошлуночкового тромбозу немає.

Належне впровадження цього методу в практику вітчизняної охорони здоров'я та у наукові дослідження в галузі клінічної кардіології вбачається актуальним завданням.

Література

1. Бабий Я.С., Федьків С.В. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. Методические рекомендации под редакцией Коваленко В.Н., Корнацкого В.М. — Киев, 2005. — 28 с.
2. Беленков Ю.Н., Терновой С.К., Синицын В.Е. Магнитно-резонансная томография сердца и сосудов. Москва: Видар, 1997. — 144 с.
3. Клауссен К.Д., Миллер Ш., Риссен П., Фенхель М., Крамер У. Сердце. Лучевая диагностика. Москва: «МЕДпресс-информ», 2011. — 320 с.
4. Позмогов А.И., Терновой С.К., Бабий Я.С. Томография грудной клетки. Киев: Здоров'я, 1992. — 287 с.
5. Bastarika G., Atreya M. et al. Quantification of left ventricular function and mass in heart transplant recipients using dual-source CT and MRI: initial clinical experience // Eur. Radiol. — 2008. — Vol. 18. — P. 1784-1790.
6. Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V. et al. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 539-542.
7. Dewey M., Teige F., Schnapf D., Laule M. et al. Noninvasive detection of coronary artery stenoses with multislice computed tomography or magnetic resonance imaging // Ann. Intern. Med. — 2006. — Vol. 145. — P. 407-415.
8. Han Y., Peters D.C., Salton C.J. et al. Cardiovascular magnetic resonance characterization of mitral valve prolapse // JACC. Cardiovasc. Imaging. — 2008. — Vol. 1. — P. 294-303.
9. Ho V.B., Reddy P.G. Cardiovascular Imaging. — 2011. — Vol. 1. — 952 p. — Vol. 2. — 1686 p.
10. Kreitner K.F., Kunz R.P. et al. Contrast-enhanced three-dimensional MR angiography of the thoracic aorta: experiences after 118 examinations with a standard dose contrast administration and different injection protocols // Eur. Radiol. — 2001. — Vol. 11. — P. 1355-1363.
11. Kumbasar B., Wu K.C. et al. Left ventricular true aneurysm: diagnosis of myocardial viability shown on MR imaging // AJR Am. J. Roentgenol. — 2002. — Vol. 179. — P. 472-474.
12. Laffon E., Laurent F. et al. Noninvasive assessment of pulmonary arterial hypertension by MR phase-mapping method // J. Appl. Physiol. — 2001. — Vol. 90. — P. 2197-2202.
13. Lee Y.J., Laub G., Jung S. L., Yoo W.J. et al. Low-dose 3D time-resolved magnetic resonance angiography (MRA) of the supraaortic arteries: correlation with high spatial resolution 3D contrast-enhanced MRA // J. Magn. Reson. Imaging. — 2011. — Vol. 33. — P. 71-76.
14. Manning W. J., Pennell D. J. Cardiovascular magnetic resonance. [Second edition]. — 2010. — 672 p.
15. Moran G.R., Thornhill R.E. et al. Myocardial viability imaging using Gd-DTPA: physiological modeling of infarcted myocardium, and impact on injection strategy and imaging time // J. Magn. Reson. Med. — 2002. — Vol. 48. — P. 791-800.
16. Nikitin N.P., Loh P.H., de Silva R. et al. Left ventricular morphology, global and longitudinal function in normal older individuals: a cardiac magnetic resonance study // Int. J. Cardiol. — 2006. — Vol. 108. — P. 76-83.
17. Roes S.D., Borleffs C.J., van der Geest R.J. et al. Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator // Circ. Cardiovasc. Imaging. — 2009. — Vol. 2. — P. 183-190.
18. Sommer T. et al. Coronary MR angiography at 3.0T versus that at 1.5 T: initial results in patients suspected of having coronary artery disease // Radiology. — 2005. — Vol. 234. — P. 718-725.
19. Sugeng L., Mor-Avi V., Weinert L., Niel J., Steringer-Mascherbauer R., Schmidt F., Galuschky C., Schummers G., Lang R.M., Nesser H.J. Quantitative assessment of left ventricular size and function: side-by-side comparison of real-time three-dimensional echocardiography and computed tomography with magnetic resonance reference // Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P. 654-661.
20. Wagner A., Mahrholdt H. et al. MR imaging of myocardial perfusion and viability // J. Magn. Reson. Imaging. Clin. N. Am. — 2003. — Vol. 11. — P. 49-66.
21. Wintersperger B.J., Sincclair S., Runge V.M., Dietrich O., Huber A., Reiser M.F., Schoenberg S.O. Dual breath-hold magnetic resonance cine evaluation of global and regional cardiac function // Eur. Radiol. — 2007. — Vol. 17. — P. 73-80.
22. Yang Y., Foltz W.D., Graham J.J., Detsky J.S., Dick A.J., Wright G.A. MRI evaluation of microvascular obstruction in experimental reperfused acute myocardial infarction using a T1 and T2 preparation pulse sequence // J. Magn. Reson. Imaging. — 2007. — Vol. 26. — P. 1486-1492.
23. Yang Y., Detsky J.S., Pop M., Dick A.J., Wright G.A. Detecting clinically significant subtle myocardial damage in myocardial infarction using multicontrast delayed enhancement MRI: correlation with whole-mount heart histology at micron-level resolution // J. Magn. Reson. Med. — 2009. — Vol. 17. — P. 373-376.

Серцева недостатність, № 2, 2013 р.

АНОНС



Європейське кардіологічне товариство
Європейська асоціація із серцевої недостатності
Асоціація кардіологів України
Українська асоціація фахівців із серцевої недостатності

Міжнародний проект День пацієнта із серцевою недостатністю

Бажаючих дізнатися більше запрошуємо:

- 10 квітня на IV національну конференцію із серцевої недостатності (м. Київ, вул. Гетьмана, 6; готель «Космополіть»)
- відвідати сайт УАФСН: www.ukrnsn.com

Здолаємо серцеву недостатність разом!

Проблемні питання оцінки серцево-судинного ризику у пацієнтів з ревматичними захворюваннями

У сучасній вітчизняній і світовій ревматології багато уваги приділяється питанням своєчасного виявлення, профілактики та лікування супутніх захворювань у пацієнтів ревматологічного профілю. Застосування нових медикаментозних засобів для лікування системного червоного вовчка (СЧВ), ревматоїдного артрит (РА) та інших захворювань аутоімунного спектра дозволило значно збільшити середню тривалість життя пацієнтів, що зумовило істотні зміни у структурі смертності цих груп хворих. Так, за даними міжнародної статистики, в останні 25-30 років однією з основних причин смерті в популяції пацієнтів із ревматичними захворюваннями – РЗ (зокрема РА, псоріатичним артритом – ПсА, анкілозуючим спондилоартритом – АС, СЧВ) є розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ), патогенетично пов'язаних з атеросклерозом і його ускладненнями (ішемічної хвороби серця (ІХС), гострого коронарного синдрому, інфаркту міокарда (ІМ), церебральних судинних катастроф). Взаємовплив аутоімунних та атеросклеротичних захворювань є однією з найбільш широко досліджуваних проблем сучасної ревматології, особливо після отримання даних генетичних і імунологічних досліджень, якими підтверджено наявність спільних патогенетичних механізмів формування атеросклерозу й аутоімунної патології.

Підвищення захворюваності і смертності внаслідок ССЗ є найбільш показовим у групах пацієнтів з РА і СЧВ, інформація щодо хворих на ПсА й АС є відносно обмеженою, але, за даними експертів Європейської протиревматичної ліги (EULAR), результати опублікованих оглядів свідчать про збільшення стандартизованого показника смертності і в цих групах пацієнтів до 1,5-1,9 порівняно із загальною популяцією. Відносний ризик смерті від ССЗ при РА і СЧВ є найвищим у жінок молодого віку (до 55 років – у хворих на РА, до 40-49 років – у хворих на СЧВ), у пацієнтів з РА ризик ще істотніше зростає у разі серопозитивного варіанта захворювання (як за наявністю ревматоїдного фактора – РФ, так і за наявністю антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду – АЦЦПат), що призводить до зменшення тривалості життя в популяції хворих на РА з коливанням стандартизованого показника смертності в межах 0,87-3,0. ССЗ є причиною понад 50% випадків передчасної смерті пацієнтів з РА незалежно від статі, і на них припадає близько 40% у структурі загальної смертності хворих на РА і 20-36% – у популяції пацієнтів із СЧВ.

Відомо, що у хворих на РА ризик розвитку ІХС у 1,5-2 рази перевищує середньопопуляційний віковий показник, що приблизно відповідає рівню серцево-судинного ризику, який мають пацієнти із цукровим діабетом (ЦД). При цьому необхідно зазначити, що ризик збільшується вже на доклінічній стадії розвитку РА: на момент встановлення діагнозу частота перенесеного ІМ в анамнезі у хворих на РА у 3 рази вища порівняно з популяційним віковим показником. У пацієнтів з РА також виявлено більшу частоту розвитку серцевої недостатності (СН), яка в більшості випадків характеризується збереженням систолічної функції лівого шлуночка і пов'язана з діастолічною його дисфункцією, що може бути результатом впливу системного запального процесу.

Дещо менш визначеним залишається питання ризику розвитку цереброваскулярних подій, атеросклерозу периферичних артерій та венозних тромбозів у хворих на РА: результати досліджень, проведених у різних країнах, є значною мірою суперечливими.

Статистичні дані щодо смертності внаслідок ССЗ серед пацієнтів із СЧВ менш чисельні, оскільки СЧВ є менш поширеним захворюванням порівняно з РА. Однак ще в 1976 р. М.В. Urowitz і співавт. на початку дослідження Toronto

Study було продемонстровано біомодальність показників смертності у хворих на СЧВ: ранній пік смертності, що припадає приблизно на перший рік після встановлення діагнозу і пов'язаний з активністю СЧВ з наступним розвитком ускладнень, та пізній пік смертності, пов'язаний із наслідками атеросклерозу, який реєструють у пацієнтів із тривалістю захворювання понад 5 років.

Згідно з результатами різних досліджень частота зумовлених атеросклерозом судинних подій у осіб із СЧВ зростає від 1,8% на ранніх етапах розвитку захворювання до 27% у пізні терміни після встановлення діагнозу СЧВ; інсульт розвивається у 15% хворих, причому характерними є повторні цереброваскулярні події. Клінічно маніфестна ІХС розвивається у 6-9% пацієнтів із СЧВ. У більшості досліджень встановлено зростання ризику ІМ у межах 2-10-кратного перевищення популяційних статевих і вікових показників із максимальним відносним ризиком у жінок молодого віку. Найбільш вражаючі дані щодо збільшеного ризику ІМ у жінок віком 35-44 роки із СЧВ опубліковано за результатами Пітсбурзького дослідження, у якому було встановлено понад 50-кратне перевищення популяційного показника, причому у більшості хворих (67%) перший ІМ діагностовано у віці менше 55 років. У дослідженнях із застосуванням неінвазивних методів діагностики атеросклерозу (ультразвукового дослідження судин, комп'ютерної томографії, скінтиграфії) та в патогістологічних дослідженнях показано, що симптомна ІХС є «вершиною айсберга», а реальна поширеність ССЗ серед пацієнтів із СЧВ досягає 74%.

Відомо, що частота госпіталізації з приводу хронічної СН (ХСН) серед жінок із СЧВ вища порівняно з такою у жінок без СЧВ; серед пацієнток віком 18-44 роки із зазначеним захворюванням навіть після врахування наявності артеріальної гіпертензії (АГ), ЦД, ниркової недостатності ризик госпіталізації залишається у 2,5 рази більшим, ніж у жінок без СЧВ. У разі розвитку ХСН смертність серед хворих на СЧВ у 3-3,5 рази перевищує смертність серед пацієнтів із ХСН без СЧВ.

Загалом, незважаючи на успіхи ревматології в лікуванні РА і СЧВ, різниця у тривалості життя таких хворих і в загальній популяції продовжує зростати, причому низка дослідників зазначають, що поряд із покращенням показників 10-річного виживання пацієнтів із СЧВ кількість смертей, зумовлених ССЗ, збільшується.

Причиною підвищення захворюваності на ССЗ і смертності від них серед осіб із ревматичною патологією є розвиток передчасного й агресивного атеросклерозу, фактори ризику формування якого активно вивчаються, однак і на сьогодні залишаються остаточно нез'ясованими. Водночас встановлено, що розвиток атеросклерозу та його ускладнень у цій популяції хворих неможливо повністю пояснити впливом відомих традиційних факторів ризику, таких як ожиріння, куріння, гіподинамія, гіпертензія, дисліпідемія, спадковість, наявність ЦД, вік, – і після врахування всіх цих чинників ризик розвитку ССЗ та їх ускладнень у пацієнтів з РА залишається збільшеним у 1,5-2,5 рази, у хворих на СЧВ – у 5-10 разів порівняно з віковим/статевим популяційним показником.

Аналіз опублікованих в останні роки результатів експериментальних і клінічних досліджень дозволяє виділити фактори та групи факторів, які можуть прискорювати атерогенез у пацієнтів із РЗ.

- Традиційні фактори ризику атеросклерозу і ССЗ (слід зауважити, що вплив традиційних факторів ризику у хворих з аутоімунною патологією може значно відрізнятися від їх дії в осіб без РЗ; наприклад, низька маса тіла у хворих на РА є фактором ризику ССЗ).

- Фактори, пов'язані із самим РЗ (тривалість, особливості клінічних проявів і перебігу РЗ, у тому числі ураження судинної системи, ендотеліальна дисфункція).

- Фактори, що характеризують імунне запалення, притаманне РЗ (зміни кількісних показників та показників функціональної активності основних компонентів імунної системи, у тому числі цитокінового балансу; ступінь вираження запального й аутоімунного процесів).

- Фактори, пов'язані із тривалим використанням для лікування РЗ низьких медикаментозних засобів, які теоретично можуть мати як проатерогенний, так і протиатерогенний вплив (глюкокортикоїдів – ГК, нестероїдних протизапальних препаратів – НПЗП, імуносупресантів).

- Психологічні/адміністративні фактори: відсутність настороженості медичного персоналу, який працює з пацієнтами з РЗ, щодо підвищеного ризику ССЗ; застосування менш активних лікувально-профілактичних втручань у разі розвитку ускладнень у таких хворих; часта відмова самих пацієнтів від додаткових обстежень/консультацій, профілактичних втручань через «перевантаження»



Л.В. Хіміон

проблемами/консультаціями/медикаментами, пов'язаними з основним захворюванням.

Як відомо, будь-яке захворювання легше попередити, ніж лікувати, тому точна кількісна оцінка серцево-судинного ризику могла б стати «рятівним кругом» і для пацієнтів, і для лікарів. Однак, на жаль, за даними великих досліджень за участю тисяч хворих (в основному на РА), жодна з популяційних та модифікованих сучасних шкал оцінки серцево-судинного ризику не продемонструвала достатньої точності під час роботи з ревматологічними хворими. Так, згідно з результатами одного з нових досліджень, проведеного в Нідерландах за участю 1050 пацієнтів з РА, системи SCORE, FRS (Фрамінгемська шкала), RRS (шкала Рейно) недооцінюють реальний серцево-судинний ризик, а шкала QRisk II його збільшує.

Проблема оцінки кардіоваскулярного ризику також ускладнюється відносно низькою інформативністю результатів низьких методів дослідження серцево-судинної системи (велоергометрії, ЕхоКГ з навантаженням, комп'ютерної томографії, коронарографії) та оціночних шкал (Фрамінгемської, PROCAM, SCORE) у осіб молодого віку та осіб жіночої статі, які становлять абсолютну більшість хворих на СЧВ і РА.

На думку багатьох експертів, пацієнт ревматологічного профілю потребує застосування специфічної системи для оцінки серцево-судинного ризику, розробка якої є актуальним завданням науковців. За відсутності такої системи лікарю-практику, який опікується таким хворим (а це не лише ревматолог, а й сімейний лікар, кардіолог, ендокринолог), рекомендується більш уважно ставитися до моніторингу факторів ризику ССЗ і використовувати більш агресивну стратегію їх корекції у пацієнтів із РЗ. Такий підхід було затверджено й робочою групою EULAR (2010) щодо оцінки ризику у хворих на РА та деякі інші запальні артрити. Крім того, широко досліджується доцільність застосування інструментальних неінвазивних методів оцінки атеросклерозу (зокрема, ультразвукового обстеження сонних артерій із визначенням показників сурогатних маркерів атеросклерозу)

Продовження на стор. 78.

Л.В. Хіміон, д.м.н., кафедра сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Проблемні питання оцінки серцево-судинного ризику у пацієнтів з ревматичними захворюваннями

Продовження. Початок на стор. 77.

у пацієнтів із РЗ для об'єктивізації оцінки ризику.

Узагальнену інформацію щодо рекомендацій EULAR представлено в таблиці 1.

Далі наведено узагальнені рекомендації експертів Великої Британії стосовно зменшення серцево-судинного ризику і профілактики ССЗ у хворих на РА і СЧВ.

I. Усім пацієнтам з РА та СЧВ незалежно від віку, статі і тривалості захворювання слід надавати рекомендації щодо:

- дотримання здорового способу життя;
- корекції наявних традиційних факторів ризику на тлі пильного «агресивного» контролю активності основного захворювання (за допомогою клінічних і лабораторних методів – 1 раз на 3-6 міс залежно від активності захворювання).

II. Проводити скринінг факторів ризику ССЗ:

- усі хворі на РА, СЧВ мають проходити щорічний скринінг на предмет виявлення факторів ризику ССЗ, який включає:

- реєстрацію скарг і симптомів, що можуть вказувати на наявність маніфестної ІХС, СН;
- активне вивчення сімейного анамнезу з метою виявлення спадкових факторів ризику (серед родичів першого ступеня спорідненості – раптова смерть, ІМ у віці до 55 років у чоловіків або до 65 років – у жінок);
- визначення маси тіла, зросту, діагностику надлишкової ваги й ожиріння;
- контроль рівня АТ (слід пам'ятати про ризик підвищення АТ на тлі тривалого прийому НПЗП, ГК) – не рідше двох разів на рік при попередніх нормальних результатах, за потреби (наприклад, у разі змін у схемі медикаментозної терапії) – частіше;
- визначення показників ліпідного обміну й кількості глюкози натще (ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, тригліцериди) – 1 раз на рік при попередніх нормальних значеннях (2 рази на рік при дисліпідемії, порушеннях вуглеводного обміну);
- ЕКГ – при першому контакті, у разі розвитку АГ; при появі симптомів, які можуть вказувати на розвиток патології серцево-судинної системи; у разі змін у проявах уже діагнованих ССЗ.

Таблиця 1. Доказові рекомендації EULAR щодо оцінки кардіоваскулярного ризику та профілактики ССЗ у хворих на РА, ПсА й АС

Рекомендації	Рівень доказів	Клас рекомендації
РА необхідно розглядати як стан, асоційований із збільшеним серцево-судинним ризиком. ПсА і АС також можуть розглядатися як такі стани, однак доказова база для цього менша. Підвищений серцево-судинний ризик пов'язаний як і з впливом традиційних факторів ризику, так і з запальним процесом	2b-3	B
Адекватний контроль активності основного захворювання є необхідною умовою для зниження серцево-судинного ризику	2b-3	B
Слід проводити оцінку серцево-судинного ризику згідно з національними рекомендаціями (система SCORE для України: вимірювання артеріального тиску – АТ, визначення показників ліпідограми, статусу куріння): – щороку + – у разі змін у медикаментозній терапії основного захворювання	3-4	C
Збільшувати розраховану (за SCORE) величину ризику в 1,5 рази для хворих на РА, які відповідають двом критеріям: – тривалість РА >10 років – серопозитивність (наявність РФ або АЦЦПат) – наявність позасуглобових проявів	3-4	C
Під час роботи із шкалою SCORE використовувати шкалу на основі значення відношення загальний холестерин/холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЗХС/ХС ЛПВЩ)	3	C
Проводити профілактично-лікувальні втручання згідно з національними рекомендаціями	3	C
Застосування статинів, інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II є найбільш ефективним серед лікувально-профілактичних заходів (при рівні холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) >2,5 ммоль/л; систолічному АТ >140 мм рт. ст.) у зв'язку з наявністю у препаратів цих груп протизапальної активності та позитивного впливу на ендотеліальну функцію	2a-3	C-D
Оцінка впливу НПЗП на серцево-судинний ризик у пацієнтів із РЗ потребує подальшого уточнення, але призначати їх слід обережно під контролем стану серцево-судинної системи, особливо у хворих з уже наявними ССЗ	2a-3	C
Застосовувати ГК в найменших ефективних дозах	3	C
Рекомендувати кинути курити	3	C

Таблиця 2. Лікувально-профілактичні втручання у хворих на РА і хворих на СЧВ з метою первинної профілактики ССЗ

Втручання	РА	СЧВ
Контроль АТ	Цільовий рівень АТ <140/85 мм рт. ст., медикаментозне лікування призначають одразу, якщо рівень АТ становить $\geq 160/100$ мм рт. ст. або якщо хворий належить до групи високого ризику і має АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст.	Цільовий рівень АТ <130/80 мм рт. ст., для хворих, які постійно приймають ГК, – до 140/90 мм рт. ст. (при ураженні нирок – до 130/80 мм рт. ст.) Слід пам'ятати про необхідність контролю функції нирок у цих хворих. Перевищення цільових рівнів АТ потребує призначення антигіпертензивної медикаментозної терапії згідно із загальними рекомендаціями
Контроль дисліпідемії	Цільові рівні: ЗХС <5,0 ммоль/л, ХС ЛПНЩ <3,0 ммоль/л Статини призначають усім хворим при значенні індексу ЗХС/ХС ЛПВЩ ≥ 7 ; пацієнтам із групи високого ризику – якщо рівень ЗХС становить $\geq 5,0$ ммоль/л або ХС ЛПНЩ $\geq 3,0$ ммоль/л, або у разі більш низьких рівнів цих показників, якщо гіпохолестеринова дієта недостатньо ефективна. Слід пам'ятати, що призначення аторвастатину у хворих на РА не лише коригує дисліпідемію, а й покращує контроль над запальним процесом	Цільові рівні: ХС ЛПНЩ <2,5 ммоль/л Статини призначають у разі рівня ХС ЛПНЩ >3,4 ммоль/л. Хворим із рівнем ХС ЛПНЩ між 2,6 і 3,4 ммоль/л рекомендується гіпохолестеринова дієта, фітостанолі, слід розглянути можливість лікування СЧВ амінохіноліновими препаратами (мають ліпідознижувальні властивості) та зменшення дози ГК. Якщо ці заходи неефективні, слід призначити статини. Необхідним є проведення подальших клінічних досліджень для уточнення місця статинів у лікуванні хворих на СЧВ
Застосування низьких доз аспірину	Низькі дози аспірину призначають хворим із групи високого ризику віком від 50 років за умови рівня АТ <150/90 мм рт. ст. та відсутності протипоказань незалежно від прийому інших НПЗП (не рекомендується комбінація аспірину з ібупрофеном). Більшості хворих, які приймають аспірин із неселективними інгібіторами ЦОГ-2, необхідно призначати гастропротектори (інгібітори протонної помпи)	За даними сучасних досліджень, низькодозова терапія аспірином може бути призначена всім хворим, які не мають протипоказань, особливо пацієнтам із додатковими факторами ризику, антифосфоліпідним синдромом (АФС). Слід пам'ятати, що додаткове призначення аспірину хворим, які приймають варфарин, не підвищує ефективність терапії. Варфарин призначають під контролем міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Для пацієнтів із СЧВ і АФС цільове значення МНВ – 2-3, для хворих із катастрофічним АФС – 3-4
Контроль ЦД	Цільовий рівень глюкози натще <7,0 ммоль/л	
Призначення НПЗП	Роль НПЗП і селективних інгібіторів ЦОГ-2 у розвитку ССЗ у хворих на РЗ потребує подальшого уточнення. Відомо, що застосування НПЗП може супроводжуватися затримкою рідини, підвищенням АТ, тромбоутворенням, зменшенням протитромботичної дії аспірину; водночас ці препарати необхідні для лікування запального синдрому, зменшення активності РЗ, покращення якості життя пацієнтів	
Призначення ГК	ГК можуть мати проатерогенну дію через негативний вплив на обмін вуглеводів і ліпідів, розвиток інсулінорезистентності, підвищення рівня АТ; при цьому своєчасне призначення ГК сприяє швидкому зменшенню активності імунно-запального процесу і, таким чином, зниженню серцево-судинного ризику. Рекомендується використання мінімальних ефективних доз	
Контроль запалення	Лікування РА до досягнення ремісії або найнижчої можливої активності зменшує серцево-судинний ризик. Застосування метотрексату (з фолієвою кислотою), за даними більшості досліджень, асоціюється із зменшенням серцево-судинної захворюваності та збільшенням тривалості життя. Використання лефлуноміду сприяє зниженню маси тіла. Вплив препаратів біологічної дії при РА (інгібітори ФНП) потребує уточнення в подальших клінічних дослідженнях	Амінохінолінові похідні мають ліпідознижувальну активність. Роль імуносупресивної терапії, у тому числі препаратів біологічної дії, у розвитку ССЗ у хворих на СЧВ потребує подальшого уточнення

Необхідно пам'ятати, що перебіг ІХС і АГ у цих хворих часто малосимптомний, «німий», що потребує уваги лікаря навіть до незначних клінічних проявів.

III. Первинна профілактика ССЗ:

– Корекція традиційних факторів ризику:

- відмова від куріння;
- нормалізація маси тіла;
- помірне вживання алкоголю;
- дотримання середземноморської дієти;
- регулярні аеробні фізичні вправи.

При визначенні ступеня серцево-судинного ризику за шкалою SCORE під час роботи із хворими на РА слід отриманий показник подвоїти. Таким чином, пацієнти з РА найчастіше потраплятимуть у групу дуже високого й високого ризику, що вимагатиме негайних медичних втручань. СЧВ може братися до уваги як самостійний фактор ризику, вплив якого за значенням дорівнює впливу діагнованої ІХС (тобто

хворих на СЧВ одразу зараховують до групи високого ризику).

IV. Вторинна профілактика ССЗ:

– проводиться для всіх хворих згідно з національними рекомендаціями при встановленні діагнозу ІХС, СН, інсульту. Цільовий АТ становить <130/80 мм рт. ст., цільовий рівень ХС ЛПНЩ – <2,5 ммоль/л.

Власні дослідження

З метою розробки специфічної системи оцінки серцево-судинного ризику у хворих на РА і СЧВ на кафедрі сімейної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика було проведено дослідження за участю 180 пацієнтів з РА, серед яких було 146 жінок (вік обстежених – $40,95 \pm 1,2$ року), і 80 жінок, хворих на СЧВ (вік пацієнток – $32,2 \pm 1,05$ року), які на момент початку дослідження не мали діагнованих ССЗ або їх симптомів, нефротичного синдрому, онкологічної патології, ЦД. У якості групи порівняння із хворими на РА обстежено 50 осіб (віком

40,04±0,9 року, 37 жінок); у якості групи порівняння із групою пацієнток із СЧВ – 30 жінок віком 34,30±1,03 року без ССЗ і РЗ.

У рамках дослідження було проведено дворічний моніторинг стану серцево-судинної системи, показників імунно-запального процесу, ліпідного обміну та показників, що характеризують прогресування атеросклерозу у хворих на РА і у пацієнтів із СЧВ, та встановлено їхню роль у розвитку серцево-судинних подій і ССЗ; визначено ефективність і безпечність застосування аторвастатину в комплексному лікуванні цих груп хворих для профілактики розвитку кардіо-васкулярних подій.

В обох групах пацієнтів за 2 роки діагностовано розвиток достовірно більшої кількості атеросклеротичних кардіо- й цереброваскулярних подій, ніж у відповідних групах порівняння. У групі хворих на РА було зареєстровано розвиток 59 подій, які відбулися у 36 пацієнтів (20,0%), а у групі порівняння за цей період – 3 події у 2 осіб (4,0%; різниця з групою хворих на РА достовірна; $p<0,001$).

У групі пацієнтів із СЧВ за 2 роки спостереження й лікування зареєстровано розвиток 46 випадків кардіоваскулярних і цереброваскулярних подій та захворювань, які виникли у 28 обстежених (35,0%), у групі порівняння в одному випадку діагностовано АГ з наступним розвитком діастолічної дисфункції лівого шлуночка (3,33%; різниця з групою хворих на СЧВ достовірна; $p<0,0001$).

Відносний ризик виникнення ускладнень у пацієнтів з РА порівняно із групою контролю становив 5,00; у хворих на СЧВ – 10,51.

Наступним етапом дослідження стало визначення інформативної цінності вивчених показників для прогнозування розвитку кардіо- та цереброваскулярних ускладнень у хворих на РА і пацієнтів із СЧВ та відібрано для подальшої роботи найбільш значущі з них (табл. 3).

Згідно з проведеним у подальшому аналізом показників для кожного хворого встановлено, що ймовірність розвитку кардіо- та цереброваскулярних ускладнень в обох групах пацієнтів залежить від суми балів, як представлено в таблиці 4.

Як видно з даних, наведених у таблицях 3 і 4, індекс атерогенності, який є інтегральним відображенням проатерогенних порушень ліпідного обміну, є одним із важливих прогностичних показників, який істотно впливав на розвиток ускладнень в обох групах хворих (прогностична значущість індексу атерогенності у групі пацієнтів з РА становить 4,40 бала; у групі хворих на СЧВ – 4,12 бала). З огляду на вищезазначене, а також на опубліковані результати інших дослідників щодо позитивного впливу аторвастатину на стан ліпідного обміну, запальний процес та імунологічні порушення у хворих на РА і пацієнтів із СЧВ, наступним етапом дослідження стало вивчення ефективності та безпечності застосування аторвастатину з метою профілактики кардіо- та цереброваскулярних ускладнень у хворих на РА і осіб із СЧВ при використанні його у складі комплексної медикаментозної терапії ревматичного захворювання із заохоченням пацієнтів дотримуватися холестерин-знижувальної дієти і здорового способу життя.

У цьому етапі дослідження взяли участь 52 хворих на РА і 29 пацієнтів

із СЧВ віком до 50 років із хронічним перебігом захворювання з дисліпідемією і тривалістю РЗ до 5 років без діагностованих супутніх ССЗ, ознак СН, ЦД, гепатиту, нефротичного синдрому, порушень функції щитоподібної залози, зниження швидкості клубочкової фільтрації та наявних на момент початку цього етапу дослідження протипоказань до застосування статинів.

Після початкового клініко-лабораторного й інструментального обстеження всім учасникам призначали аторвастатин у дозі 20 мг/добу у складі комплексної медикаментозної терапії основного захворювання з подальшим моніторингом факторів ризику, ефективності та безпечності в динаміці спостереження 1 раз на 1-3 міс або частіше за наявності показань.

Згідно з розробленим алгоритмом прогнозування для кожного пацієнта на початку лікування було визначено суму балів ризику виникнення кардіо- та цереброваскулярних ускладнень.

Більшість хворих на РА (57,69%) та хворих на СЧВ (72,40%) на початку дослідження мали ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у наступні 2 роки $\geq 40\%$.

У групі пацієнтів із РА за 12 міс лікування із застосуванням аторвастатину не зареєстровано жодного випадку виникнення кардіо- або цереброваскулярних ускладнень. Через 6 міс терапії корекції дисліпідемії вдалося досягти у 82,7% хворих, через 12 міс – у 90,3%, при цьому покращення показників ліпідного обміну супроводжувалося достовірною позитивною динамікою активності запального процесу (зменшення DAS28, рівня С-реактивного білка, ФНП у плазмі крові), збільшенням кількості CD25-лімфоцитів та зменшенням умісту циркулюючих молекул судинної адгезії VCAM-1, що зумовило стабілізацію ТКІМ (відсутність збільшення) через 6 міс лікування у 73,1% пацієнтів, через наступні 6 міс –

у 76,92%. У 53,85% хворих не зареєстровано збільшення ТКІМ за всі 12 міс лікування, також не зафіксовано зростання кількості пацієнтів із ТКІМ понад 0,9 мм.

Аналіз досліджуваних показників у хворих із збільшенням ТКІМ на тлі терапії аторвастатином показав, що ці зміни асоціювалися з наявністю системних проявів РА (серед пацієнтів із зростанням ТКІМ 45,83% мали системні прояви, у підгрупі без збільшення ТКІМ за 12 міс таких осіб було 10,71%; $p=0,004$), меншим вихідним рівнем ХС ЛПВЩ ($1,06\pm 0,005$ проти $1,16\pm 0,001$ ммоль/л; $p=0,02$), більшим значенням індексу атерогенності ($4,40\pm 0,03$ проти $3,89\pm 0,02$; $p=0,02$) та більшою сумою балів ризику через 6 і 12 міс лікування. Слід зазначити, що у хворих на РА із прогресуванням ТКІМ під час терапії аторвастатином виявлено більш виражену активацію ендотелію через 6 міс лікування (вміст VCAM-1 у плазмі крові становив у таких пацієнтів $22,56\pm 0,32$ проти $16,61\pm 0,19$ пг/мл; $p=0,036$).

У хворих на СЧВ за 12 міс лікування із застосуванням у складі комплексної терапії аторвастатину зареєстровано розвиток АГ в однієї пацієнтки через 9 міс від початку дослідження, дві учасниці перенесли пов'язаний з основним захворюванням перикардит. За 6 міс лікування корекції дисліпідемії вдалося досягти у 72,4% хворих на СЧВ, стабілізації ТКІМ (відсутність збільшення за 6 міс за даними УЗД) – у 72,43%; через 12 міс терапії нормальні показники ліпідного обміну зареєстровано у 82,76% пацієнток, за 6-12 міс збільшення ТКІМ не виявлено у 58,62% хворих. За всі 12 міс лікування відсутність збільшення ТКІМ встановлено у 51,72% пацієнток, при цьому після 6 і 12 міс терапії виявили достовірне зменшення показників активності запального процесу (за рівнем С-реактивного білка, ФНП), відносної кількості CD20-лімфоцитів,

зниження імунорегуляторного індексу. Окрім того, достовірно скоротилася кількість циркулюючих молекул судинної адгезії у плазмі крові вже через 6 міс лікування, що свідчить про важливий позитивний вплив терапії із застосуванням аторвастатину на стан ендотеліальної активації і дисфункції. Через 12 міс використання аторвастатину вміст VCAM-1 зменшився до рівня, який був достовірно нижчим, ніж показники хворих на СЧВ, що брали участь у попередньому етапі дослідження.

Під час подальшого аналізу отриманих даних встановлено, що у пацієнтів із СЧВ, у яких не вдалося досягти стабілізації ТКІМ за 12 міс лікування, спостерігалася достовірно більша тривалість СЧВ ($34,86\pm 0,35$ проти $26,00\pm 0,50$ у хворих без прогресування ТКІМ; $p=0,046$), більший індекс ушкодження ($1,36\pm 0,04$ проти $0,73\pm 0,04$; $p=0,04$), більше вихідне значення ТКІМ ($0,8522\pm 0,002$ проти $0,7713\pm 0,003$ мм; $p=0,03$) та більша сума балів ризику через 6 міс лікування за рахунок більшої кількості хворих із ТКІМ $\geq 0,9$ мм, абдомінальним ожирінням і збільшенням кількості CD20-лімфоцитів $>10\%$ ($8,86\pm 0,12$ проти $3,42\pm 0,17$; $p=0,0008$).

Аналіз динаміки досліджуваних показників залежно від складу медикаментозної терапії РЗ протягом 12 міс не виявив достовірної залежності ефективності та безпечності лікування від складу медикаментозної терапії основного захворювання.

Переносимість комплексної терапії РА, СЧВ із застосуванням аторвастатину була доброю. За 12 міс дослідження транзиторне підвищення кількості АЛТ і/або АСТ, що в жодному випадку не перевищувало 3-разового збільшення від верхньої межі лабораторної норми і не потребувало відміни аторвастатину, зареєстровано у 2 хворих на РА (3,85%) і однієї пацієнтки із СЧВ (3,44%).

Таким чином, встановлено, що серед хворих на РА найбільший ризик розвитку атеросклеротичних ускладнень мають пацієнти із системними проявами, абдомінальним ожирінням, дисліпідемією із збільшенням індексу атерогенності, високою активністю запального процесу, вираженими змінами імунного й цитокінового статусу, що супроводжується ендотеліальною дисфункцією і прискореним прогресуванням атеросклерозу.

Серед хворих на СЧВ найбільший ризик розвитку атеросклеротичних ускладнень мають пацієнти з абдомінальним ожирінням, дисліпідемією та індексом ушкодження >3 , збільшенням кількості ФНП в циркуляції та прискореним прогресуванням субклінічного атеросклерозу на тлі вираженої дисфункції ендотелію та збільшення кількості CD20-лімфоцитів.

Застосування бальної комплексної оцінки клініко-лабораторних та інструментальних показників стану хворого є достатньо чутливим і специфічним інструментом прогнозування виникнення атеросклеротичних ускладнень у хворих на РА і СЧВ молодого віку.

Призначення аторвастатину у складі комплексної медикаментозної терапії у пацієнтів з РА і СЧВ є безпечним та ефективним для зменшення темпів прогресування атеросклерозу і зниження прогнозованого ризику розвитку кардіо-й цереброваскулярних ускладнень.

Конкор
бісопролол
оригінальний



Одноразовий прийом
для лікування АГ, ІХС і ХСН*

Зроби перший крок до кардіопротекції



- Перший бета-адреноблокатор, що довів свою ефективність у хворих на ХСН¹
- Високий ступінь безпеки у хворих із ЦД^{**}, дисліпідеміями, нетяжкими облітеруючими захворюваннями судин^{2,3}
- Не потребує корекції дози у хворих із нетяжкою нирковою та печінковою недостатністю⁴

* АГ – артеріальна гіпертензія, ІХС – ішемічна хвороба серця, ХСН – хронічна серцева недостатність; ** ЦД – цукровий діабет.

1. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13. 2. Janka H.U. et al. J Cardiovasc Pharmacol 1986;8[suppl 11]:96-9. 3. Van de Ven L. et al. VASA 1994; 23,4: 357-362. 4. Інструкція для медичного застосування препаратів Конкор і Конкор Кор.

Склад: 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг бісопрололу фумарату; таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання:** артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця (стенокардія), хронічна серцева недостатність. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза становить 5 мг (1 таблетка препарату Конкор по 5 мг) на добу. При артеріальній гіпертензії II ступеня (діастолічний артеріальний тиск до 105 мм рт.ст.) на початку лікування може бути призначена доза, яка становить 2,5 мг препарату (1 таблетка препарату Конкор КОР по 2,5 мг) на добу. За необхідності добова доза може бути підвищена до 10 мг (1 таблетка препарату Конкор по 10 мг) на добу. Збільшення дози допускається лише в окремих випадках. Максимальна добова доза – 20 мг препарату на добу. Препарат слід приймати вранці не розжовуючи, незалежно від прийому їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини. **Особливості застосування:** не можна припиняти лікування раптово, курс повинен закінчуватися повільно, з поступовим зниженням дози. **Фармакологічні властивості.** Селективний бета₁-адреноблокатор. Чинить антиангінальну дію: зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. Чинить гіпотензивну дію завдяки зменшенню серцевого викиду, гальмуванню секреції реніну нирками, а також впливу на барорецептори дуги аорти і каротидного синуса. **Побічні реакції.** Запаморочення, головний біль (особливо на початку лікування, звичайно слабо виражені і проходять протягом 1-2 тижнів). Брадикардія (у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю). Відчуття холоду або нерухомості кінцівок, ознаки погіршення серцевої недостатності на початку лікування (у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.п. МОЗ України:** №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03 від 08.04.2013. **Виробник:** Мерк КГА, Німеччина. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.**