ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я України

Здоров'я нації – добробут держави

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

№ 3 (52)
червень 2017 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639

Кардіологія
Ревматологія
Кардіохірургія



Академік НАМН України
Володимир Коваленко

Європейська протиревматична ліга святкує 70-річчя: основні етапи розвитку

Читайте на сторінці **18**



Доктор медицинских наук, профессор
Олег Яременко

Фармакоэкономическая эффективность и безопасность иммунобиологической терапии в ревматологии

Читайте на сторінці **22**



Доктор медичних наук, професор
Олег Жарінов

Особливості інтерпретації електрокардіограми у спортсменів: Сієтлські критерії

Читайте на сторінці **32**



Доктор медичних наук
Сергій Кожухов

Кардіотоксичність протипухлинних препаратів: епідеміологія, діагностика, клінічний моніторинг і профілактика

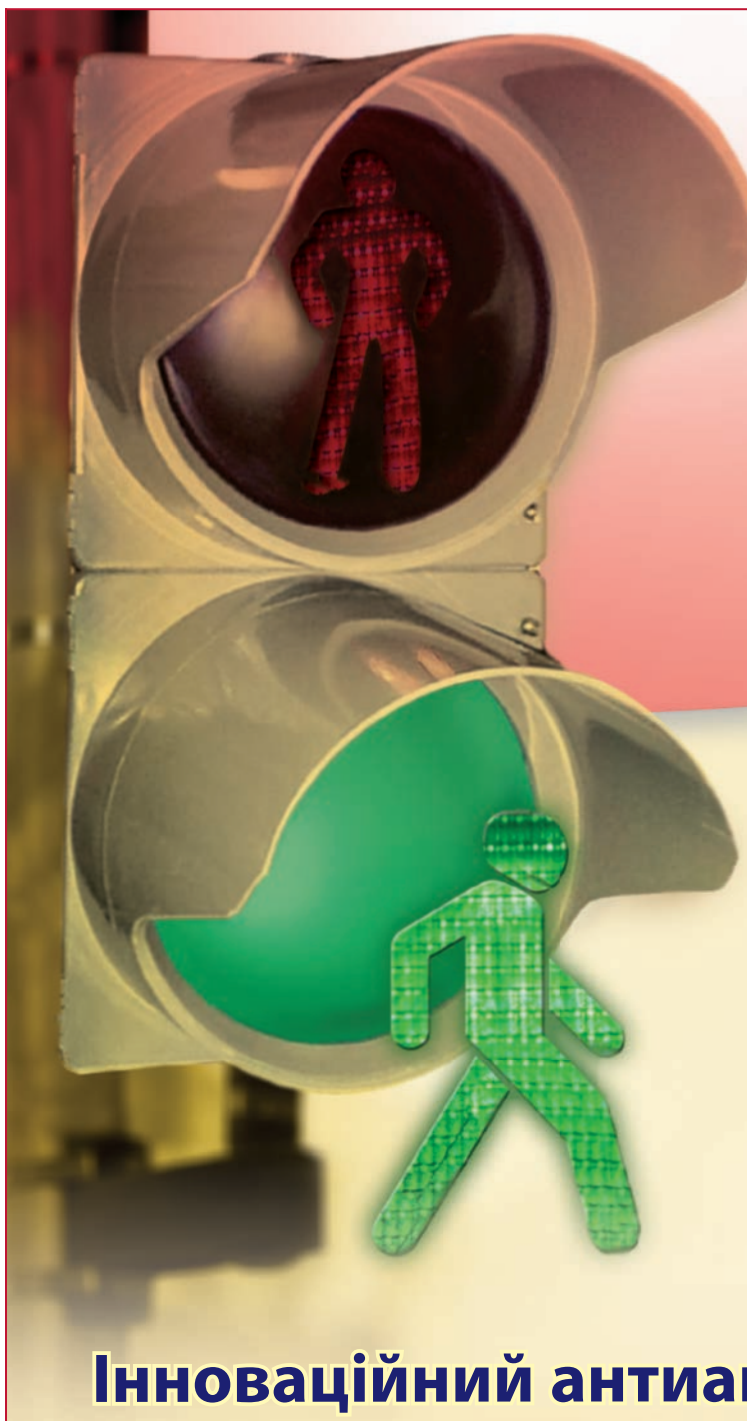
Читайте на сторінці **52**



Доктор медицинских наук, профессор
Ирина Головач

Феномен Рейно при системной склеродермии: современные взгляды на проблему и менеджмент

Читайте на сторінці **39**



Для лікування стабільної стенокардії[1]

Ранекса®
ранолазин

Інноваційний антиангінальний препарат[2]

- знижує частоту нападів стенокардії[3,4]
- збільшує толерантність до фізичного навантаження[3]
- не впливає на гемодинаміку[5]

Скорочена інструкція до застосування препарату Ранекса® (ранолазин)
Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ранолазину 500 або 1000 мг
Показання.
Лікування стабільної стенокардії.
Протипоказання.
- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату.
- Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Печінкова недостатність середнього або тяжкого ступеня.
- Одночасне призначення потужних інгібіторів CYP3A4 (наприклад, ітраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, інгібітори ВІЛ-протеази, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон).
- Одночасне призначення антиаритмічних засобів класу Ia (наприклад, хінідин) або класу III (наприклад, дофетилід, соталол), крім аміодарону.

Побічні реакції.
Нечасто: анорексія, зниження апетиту, дегідратація, тривога, безсоння, сплутаність свідомості, галюцинації, запаморочення, головний біль.
Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Інгібітори CYP3A4 та P-gp.
Ранолазин є субстратом CYP3A4, тому інгібітори CYP3A4 підвищують концентрацію ранолазину в плазмі крові. Можливо, буде необхідно зниження дози препарату.
Ранолазин є субстратом P-gp. Інгібітори P-gp (наприклад, циклоспорин, верапаміл) підвищують концентрацію ранолазину в плазмі крові. Можливо, буде необхідно зниження дози препарату.
При одночасному застосуванні ранолазину та інших препаратів, що подовжують інтервал QT, може виникнути фармакодинамічна взаємодія та підвищитися ризик розвитку шлункових аритмій.

UA-Ran-02-2016_V1_print
Затверджено до друку 28.11.2016.

Виробник Менаріні-Фон Хейден ГмбХ
Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.
Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» Київ, вул. Березняківська, 29.
Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Ранекса.

Р. П. МОЗ України № UA/13676/01/01; № UA/13676/01/02 від 16.06.2014

1. Інструкція для медичного застосування препарату Ранекса № 730 від 19.07.2016;
2. A. Di Monaco, et al. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2012:16:1611-36;
3. Chaitman BR, et al. JAMA 2004;291:309-16;
4. Stone P, et al. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):566-75;
5. Chaitman BR, et al. J Am Coll Cardiol 2004;43:1375-82.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

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

* Наклад із 15.08.2014 р. і 5000 електронних адрес (дата держреєстрації від 02.01.2012 р.).

Виходить 6 разів на рік

Довіра препаратам КРКА – це довіра якості, ефективності та безпечності, що засновані на десятиріччях клінічних досліджень[1,2]





АТОРИС

таблетки по 10 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг *аторвастатин*

Надійний шлях до мети



Роксера®

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

Нестримна **Сила**



Аторис. Склад. 1 таблетка містить 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг або 60 мг аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Аторвастатин. Код АТС С10А А05. **Показання.** Гіперліпідемія. (Первинна гіперхолестеринемія та комбінована (змішана) дисліпідемія; гіпертригліцеридемія; первинна дисбеталіпопротеїнемія; гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія; гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (10-17 років)). Попередження серцево-судинних захворювань і ускладнень. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта препарату. Захворювання печінки в гострій фазі або при стійкому підвищенні (невідомого ґенезу) рівнів трансаміназ у сироватці крові в 3 чи більше разів. Під час вагітності, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні методи контрацепції. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають у дозі 10-80 мг 1 раз на добу щоденно, у будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальну дози препарату підбирають індивідуально, залежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ, цілі лікування та відповіді. **Побічні реакції.** Побічні ефекти у більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові. З боку психіки: кошмарні сновидіння, безсоння. З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілаксія. З боку обміну речовин та харчування: гіперглікемія, гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія, цукровий діабет. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: розлад статевої функції, імпотенція, гінекомастія. З боку нервової системи: головний біль, парестезія, запаморочення, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферична нейропатія. З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: біль у горлі та гортані, носова кровотеча. Інфекції та інвазії: назофарингіт. З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. З боку органів зору: затьмарення зору, порушення зору. З боку органів слуху: дзвін у вухах, втрата слуху. З боку метаболізму та харчування: підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення КФК, гіперглікемія. З боку травної системи: запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, блювання, біль у животі, відрижка, панкреатит. Гепатобіліарні порушення: гепатит, холестаз, печінкова недостатність. З боку шкіри та підшкірних тканин: кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алопеція, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, с-м Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. З боку кістково-м'язової системи: міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині, шиї, слабкість м'язів, міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендонопатія. Загальні порушення: нездужання, піректія, астенія, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність, пропасниця. Лабораторні показники: відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинкінази в крові, наявність лейкоцитів у сечі. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ, спричинює виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинок ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин знижує концентрації ЗХС (30-46%), ХС ЛПНЩ (41-61%), аполіпротеїну В (34-50%) та ТГ (14-33%), спричиняючи варіабельне підвищення ХС ЛПВЩ та аполіпротеїну А. Крім впливу на ліпіди плазми аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3 або 9 блістерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Роксера. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМК-КоА-редуктази. Код АТС С10А А07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв); міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень; супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетку не слід розжовувати або дробити. Підбираючи початкову дозу слід враховувати індивідуальний рівень холестерину у пацієнта та серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. Загальний стан. Астенія. З боку імунної системи. Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк. З боку ендокринної системи. Цукровий діабет (залежить від наявності факторів ризику). З боку нервової системи. Головний біль, запаморочення. З боку травної системи. Запор, нудота, біль у животі, панкреатит. З боку шкіри та підшкірної клітковини. Свербіж, висип та кропив'янка. З боку скелетно-м'язової системи. Міалгія, міопатія та рабдоміоліз. З боку нирок. Протеїнурія. З боку печінки. Збільшення рівня трансаміназ. Лабораторні показники. Як і з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, можливе дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинкінази. Також можливе підвищення рівнів HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90% максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та підтримується протягом лікування. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10%). Він піддається тільки мінімальному метаболізму на основі Р450, який не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 30 або 90 таблеток в упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом.
Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

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

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

KRKA

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

Статины в повседневной практике: размер пользы и цена нерешительности

В 2016 г. в авторитетном журнале Lancet вышел большой обзор авторского коллектива из США и Великобритании, в котором подробно разъясняется значение результатов крупнейших клинических исследований статинов для рутинной практики и общественного здравоохранения. Авторы еще раз обращают внимание общественности на убедительные доказательства пользы статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых (СС) событий и на то, какой может быть цена преувеличения побочных эффектов.

Прежде всего, эксперты напоминают, что величина СС-риска пропорциональна концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Отсюда принятые критерии выбора препарата и дозы для эффективной липидоснижающей терапии. Американская коллегия кардиологов (ACC) и Американская ассоциация сердца (AHA) в рекомендациях 2013 г. классифицировали режимы терапии статинами по интенсивности:

1) режим низкой интенсивности (<30% снижение ХС ЛПНП) – симвастатин в дозе 10 мг в сутки;

2) режим средней интенсивности (снижение ХС ЛПНП от 30 до <50%) – может достигаться тремя вариантами терапии:
– симвастатин 20-40 мг в сутки;
– аторвастатин 10-20 мг в сутки;
– розувастатин 5-10 мг в сутки;

3) режим высокой интенсивности (снижение ХС ЛПНП ≥50%) – может достигаться двумя вариантами терапии:
– аторвастатин 40-80 мг;
– розувастатин 20-40 мг.

Например, эффективный и недорогой режим терапии генериком аторвастатина в дозе 40 мг в сутки снижает уровень ХС ЛПНП на 49% (табл.).

Таблица. **Средние показатели относительного снижения уровня ХС ЛПНП в результате лечения статинами**

	Дневная доза				
	5 мг	10 мг	20 мг	40 мг	80 мг
Правастатин	15%	20%	24%	29%	33%
Симвастатин	23%	27%	32%	37%	42%
Аторвастатин	31%	37%	43%	49%	55%
Розувастатин	38%	43%	48%	53%	58%

Примечание. Ячейки, выделенные цветом, указывают наиболее эффективные режимы терапии, которые могут снизить уровень ХС вдвое, независимо от характеристик пациентов, в том числе от исходного уровня ХС.

Что это означает для практики? Терапия высокой интенсивности снизит уровень ХС ЛПНП как минимум на 2 ммоль/л у пациентов с исходным значением ≥4 ммоль/л, а это примерно половина пожилого населения, ранее не получавшего лечение (S. Finch et al., 1998; M.D. Carroll et al., 2005). У тех же, чей исходный уровень составляет 2 ммоль/л, следует ожидать снижения на 1 ммоль/л. Поскольку пропорциональное снижение частоты СС-событий в ходе статинотерапии связано с абсолютным снижением уровня ХС ЛПНП, интенсивный режим терапии следует назначать всем пациентам с высоким риском СС-событий, а не только тем, у кого высокий уровень ХС. Это отражено в рекомендациях ACC/AHA и Национального института здоровья и совершенствования клинической практики Великобритании (NICE).

Что мы получаем, назначая статины? Союзом исследователей липидоснижающей терапии (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration) был проведен метаанализ данных крупнейших рандомизированных контролируемых исследований статинотерапии, в которых терапия назначалась минимум на 2 года в группах минимум по 1000 пациентов (Am. J. Cardiol., 1995; 75: 1130-34). По данным метаанализа, снижение СС-риска было пропорционально снижению уровня ХС.

Объединенный анализ результатов этих исследований показал, что снижение уровня ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л сопровождается снижением частоты больших СС-событий (коронарной смерти, инфарктов миокарда – ИМ, инсультов) и потребности в реваскуляризации коронарных артерий на 25% за каждый год, в течение которого продолжается прием статинов. Соответственно, снижение уровня ХС ЛПНП на 2 ммоль/л уменьшает риск на 45%.

Абсолютная польза от приема статинов зависит от величины индивидуального абсолютного риска окклюзирующих сосудистых событий и абсолютного снижения уровня ХС ЛПНП, которое достигается в ходе терапии. Снижение ХС ЛПНП на 2 ммоль/л и поддержание достигнутого уровня в течение 5 лет на каждые 10 тыс. пациентов предотвращают большие СС-события примерно у 1000 (10%) пациентов с высоким риском развития повторного инфаркта или инсульта (то есть в группе вторичной профилактики) или у 500 пациентов (5%) категории низкого риска без явной СС-патологии (то есть в группе первичной профилактики) (рис.). Продленное наблюдение пациентов после окончания их участия в исследованиях обнаружило, что польза статинотерапии сохраняется (и может даже увеличиваться) в течение многих лет.

Чем заплатят пациенты за снижение риска развития СС-катастроф? Единственными достоверно доказанными рисками, связанными с терапией статинами, являются миопатия и развитие сахарного диабета (СД). Возможна также связь с развитием геморрагического инсульта, но убедительных доказательств этому нет. Эти риски могут иметь значение в определенных группах пациентов и в определенных обстоятельствах, однако их абсолютные величины остаются незначительными при сопоставлении с абсолютной пользой от приема статинов.

Под миопатией следует понимать мышечную боль или слабость в сочетании со значительным повышением концентрации креатинкиназы в плазме крови (биомаркер повреждения мышц). Авторы обзора обращают внимание на то, что, несмотря на установленную причинно-следственную связь с редкими случаями миопатии и рабдомиолиза, данные рандомизированных контролируемых исследований указывают на отсутствие прямой связи терапии статинами с менее выраженными мышечными симптомами (миалгией или слабостью), хотя на практике эти жалобы часто приписываются именно действию статинов. Мышечная боль и слабость возникали с частотой до 1% (100 пациентов на 10 тыс. пролеченных в течение 5 лет). Однако в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях убедительно доказано, что почти все симптомы, которые в рутинной практике считаются побочными эффектами статинов, на самом деле вызваны не статинами.

Лечение статинами 10 тыс. пациентов в течение 5 лет с использованием стандартных режимов (например, аторвастатин в дозе 40 мг в сутки) связано с примерно 5 случаями миопатии, 50-100 новыми случаями развития СД и 5-10 геморрагическими инсультами. Из этих 5 случаев миопатии только в 1 случае без прекращения приема статинов состояние может ухудшиться до развития рабдомиолиза.

Таким образом, абсолютный риск побочных явлений не превышает 100-200 на 10 тыс. пациентов (то есть 1-2%) за 5 лет. Маловероятно, что будут открыты еще какие-либо серьезные негативные последствия приема статинов. Побочные эффекты статинов обычно носят обратимый характер и полностью проходят после прекращения терапии без каких-либо последствий для здоровья. В то же время последствия инфарктов и инсультов, которые могут произойти без профилактического лечения статинами, обычно являются инвалидизирующими и необратимыми. Ежегодно в результате терапии статинами в миллионной популяции наблюдается около 100 случаев миопатии. За это же время статины предотвращают 20 тыс. повторных СС-событий (Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Lancet, 2012; 380: 581-90).

Последствия негативных новостей

В заключительной части авторы обзора приводят несколько примеров того, как преувеличение или некорректное истолкование побочных эффектов статинов отражается на показателях их использования в общей практике и статистике СС-заболеваний. Недавнее исследование, проведенное в Дании, показало, что негативные новости о статинах в средствах массовой информации в среднем на 10% повышают вероятность самостоятельного прекращения приема этих препаратов пациентами (S.F. Nielsen, B.G. Nordestgaard, 2016). Австралийская телевизионная программа Heart of the Matter была снята с эфира, потому что искажала данные о безопасности статинов. Но тех выпусков, которые уже вышли в эфир, было достаточно, чтобы вызвать общественный резонанс, и в следующий за этим год в стране снизилась частота назначений статинов пациентам с повышенным риском инфаркта и инсульта (A. Schaffer et al., 2015). Исследователи установили, что статины принимали примерно на 60 тыс. австралийцев меньше, чем прогнозировалось по статистике прошлых лет, и что если эта часть населения будет продолжать избегать статинов еще в течение 5 лет, то это приведет к развитию 1500 инфарктов и 3000 инсультов, которых можно было бы избежать.

Подобным образом, после ряда публикаций, в которых было сказано, что статины вызывают побочные эффекты у каждого пятого пациента (R.F. Redberg, M.H. Katz, 2012; A. Malhotra, 2013; J.D. Abramson et al., 2013), частота самостоятельной отмены статинов в Великобритании, по данным UK Clinical Practice Research Datalink, выросла на 10%. Также сократилось количество пациентов, у которых врачи оценили СС-риск для принятия решения, назначать статины или нет. Было подсчитано, что более 200 тыс. британцев прекратили прием статинов, и в зависимости от того, в каком проценте случаев терапия будет возобновлена, в последующие 10 лет произойдет от 2000 до 6000 новых СС-событий, которые можно было бы предотвратить (A. Matthews et al., 2016).

Авторы призывают осторожнее относиться к сообщениям о возможных побочных эффектах статинов, поскольку в результате пациенты с высоким риском развития инфаркта и инсульта могут не получить необходимой терапии для их профилактики.

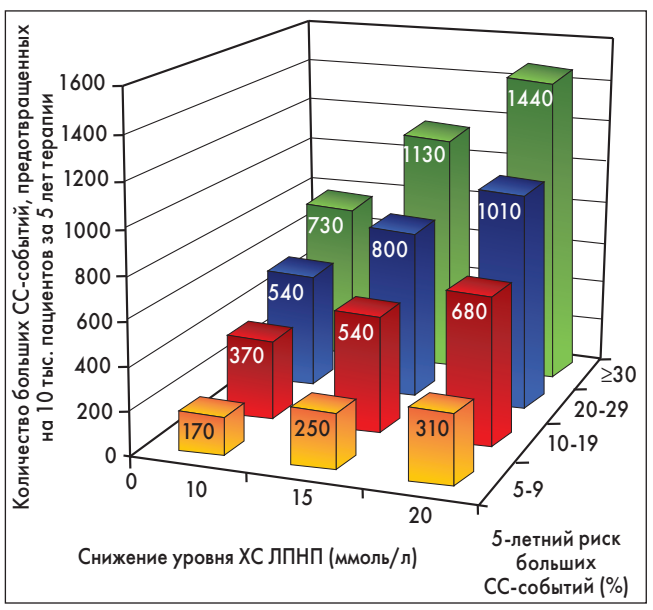


Рис. Прогнозированное абсолютное снижение риска больших СС-событий (с отсчетом после первого года приема статинов) при поддержании сниженного уровня ХС ЛПНП в течение 5 лет у лиц с разными уровнями абсолютного риска

Источник: R. Collins, C. Reith, J. Emberson, et al. Lancet, 2016 Nov 19; 388 (10059): 2532-2561. Опубликовано онлайн 08.09.2016 г. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

Комментарий специалиста



Прокомментировать данные обзора зарубежных экспертов мы попросили **руководителя отдела инфаркта миокарда и восстановительного лечения ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Валентина Александровича Шумакова:**

– Несмотря на то что в настоящее время статины рассматриваются как средства первого выбора для снижения риска СС-осложнений при дислипидемии, ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе ИМ, атеросклерозе другой локализации, у пациентов с СД, перенесших ишемический инсульт, и т.д., их применение в реальной клинической практике крайне ограничено, особенно в нашей стране. При том что частота назначения статинов врачами клиник больших городов Украины достигает 79% (EUROASPIRE IV), что приближается к европейским показателям, количество пациентов, реально принимающих статины, очень мало. Если рассчитать проданные в Украине упаковки статинов, исходя из приема препарата 1 раз в сутки, то за период январь-апрель 2017 года статины в Украине принимали около 295 тыс. пациентов. Учитывая, что согласно статистическим данным распространенность ИБС в Украине составляет почти 8 млн пациентов, которые должны обязательно принимать статины, становится понятно, что только 4% из них получают лечение. Соответственно, большинство пациентов остаются без лечения, находясь в зоне повышенного кардиоваскулярного риска. При этом следует помнить, что пациентам очень высокого риска (в частности, после перенесенного ИМ) необходима интенсивная терапия высокими дозами статинов, и это понимание не сразу, но пришло за рубежом. Так, в США число пациентов, получающих интенсивную терапию статинами после выписки из госпиталя по поводу ИМ, увеличилось за 3 года с 24,8 до 57,5% согласно программе Medicare (R.S. Rosenson et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2017; 69 (22): 2696-706), что, безусловно, сыграло положительную роль в снижении количества СС-осложнений.

Ситуация с приемом статинов в Украине еще далека от таковой в развитых странах. Несмотря на достаточно высокую частоту назначения, эти препараты принимаются пациентами нерегулярно и неэффективно, что обусловлено низкой приверженностью к длительному лечению препаратами, эффект от применения которых виден не сразу. Одной из причин низкой приверженности к лечению может быть высокая стоимость препаратов. Однако наличие качественных, эффективных и доступных генерических препаратов, таких, например, как Роксера (KRKA, Словения), позволяет преодолеть эту проблему. Другой проблемой, хорошо изложенной в данной статье, является боязнь развития побочных эффектов.

Наиболее частым опасением пациентов при приеме статинов (да и многих других лекарственных препаратов) являются возможные нежелательные реакции со стороны печени. Хотя риск развития этих побочных эффектов незначительный и даже в случае их возникновения, как то повышение уровня трансаминаз, они полностью обратимы при снижении дозы или отмене препарата, необоснованные опасения пациентов приводят к отмене лечения, что полностью нивелирует всю пользу статинов в улучшении прогноза. Как показано в статье, возможный риск развития побочных эффектов при приеме статинов несопоставим с той пользой, которую они способны оказать, снижая риск СС-осложнений и смерти.

В связи с этим врачам при назначении статинов следует уделять большое внимание разъяснению важности и необходимости регулярного и длительного приема данных препаратов.

Учитывая изложенные в статье данные, становится понятно, что если украинские пациенты по-прежнему не будут принимать статины, то в течение ближайших 5 лет это приведет к развитию около 700 тыс. больших СС-событий, включая 175 тыс. инфарктов и 350 тыс. инсультов, которых возможно избежать. А если учесть пациентов первичной профилактики, которых во много раз больше, чем пациентов с ИБС, то становится понятен огромный потенциал по снижению кардиоваскулярных осложнений и смертности украинских пациентов.



Депо Медрол
метилпреднізолону ацетат, суспензія для ін'єкцій

Солу Медрол
метилпреднізолону натрію сукцинат 40/125/500/1000 мг

Медрол
метилпреднізолон таблетки 4/16/32 мг

- **60 років застосування** *[1]
- **Сильна протизапальна дія** [2]
- **Встановлений профіль безпеки** [2-5]



Контролюйте запалення там, де це необхідно

Література: 1. FDA Approved Drug products. Доступно: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails від 21.06.2017. **2.** Fiel S.B., Vincken W. Systemic corticosteroid therapy for acute asthma exacerbations. J Asthma. 2006;43(5):321-331. **3.** Smith M.D., Ahern M.J., Roberts-Thomson P.J. Pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis: Unproved therapy, unjustified therapy, or effective adjunctive treatment? Annals of the Rheumatic Diseases. 1990;49:265-267. **4.** Koyonos L., Adam B.Y., Allison G. M. et. al. A Randomized, Prospective, Double-Blind Study to Investigate the Effectiveness of Adding DepoMedrol to a Local Anesthetic Injection in Postmeniscectomy Patients With Osteoarthritis of the Knee. The American Journal of Sports Medicine. 2009; 37(6):1077-1082. **5.** Czock D., Frieder K., Franz M. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. Clin Pharmacokinet. 2005;44(1): 61-98.

*Для Депо-Медрола, Солу-Медрола майже 60 років застосування.

ДЕПО-МЕДРОЛ (метилпреднізолону ацетат)
Суспензія для ін'єкцій 40 мг/мл метилпреднізолону (МП) ацетату у флаконах по 1 мл.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Застосування глюкокортикоїдів(ГК) потрібно розглядати лише як симптоматичне лікування, окрім наявності певних ендокринних розладів, коли ГК застосовуються як замісна терапія. Для внутрішньом'язового(в/м) введення-Депо-Медрол не показаний для лікування гострих станів, що загрожують життю. Якщо потрібно отримати швидкий гормональний ефект максимальної інтенсивності, показане внутрішньовенне введення високорозчинного ГК, наприклад МП натрію сукцинату (Солу-Медрол). Якщо пероральна терапія неможлива і цей препарат показаний для лікування захворювання, препарат Депо-Медрол застосовують в/м, як зазначено нижче. Протизапальне лікування: Ревматичні захворювання:Як допоміжний засіб до підтримуючої терапії (аналгетики, кінезотерапія, фізіотерапія та ін.) і для короткочасного застосування (для виведення пацієнта із гострого стану або у разі загострення процесу) при псоріатичному артриті, анкілозуючому спондилиті. При зазначених нижче показаннях перевагу потрібно віддавати (якщо це можливо) введенню in situ: післятравматичний остеоартрит, синовіїт при остеоартриті, ревматоїдний артрит, зокрема ювенільний ревматоїдний артрит (в окремих випадках може бути потрібна підтримуюча терапія із застосуванням низьких доз), гострий і підгострий бурсит, епікондиліт, гострий неспецифічний тендосиновіт, гострий подагричний артрит. Колагенози:Під час загострення або як підтримуюча терапія в окремих випадках при системному червоному вовчаку, системному дерматоміозиті (поліміозит), гострому ревматичному кардиті. Дерматологічні захворювання: Пухирчатка, тяжка мультиформна еритема (синдром Стівенса-Джонсона), ексфоліативний дерматит, грибоподібний мікоз, бульозний герпетиформний дерматит (сульфон – препарат першого вибору, а системне застосування ГК є допоміжним лікуванням). Алергічні стани:Для контролю тяжких або інвалідизуючих алергічних захворювань, що не піддаються лікуванню відповідними методами стандартної терапії: хронічні астматичні респіраторні захворювання, контактний дерматит, атопічний дерматит, сироваткова хвороба, сезонний або цілорічний алергічний риніт, медикаментозна алергія, трансфузійні реакції за типом кропив'янки, гострий неінфекційний набряк гортані (епінефрин – препарат першого вибору). Офтальмологічні захворювання. Тяжкі гострі та хронічні алергічні й запальні процеси, що вражають очі та прилеглі органи, такі як ураження очей, спричинене Herpes zoster, ірит, іридоцикліт, хоріоретиніт, дифузний задній увеїт, неврит зорового нерва. Шлунково-кишкові захворювання:Для виведення пацієнта із критичного стану у разі виразкового коліту, хвороби Крона (системна терапія). Набрякові стани:Для стимуляції діурезу або індукування ремісії у разі протеїнурії при нефротичному синдромі без уремії – ідіопатичного типу або зумовленого системним червоним вовчаком. Захворювання органів дихання: Симптоматичний саркоїдоз органів дихання, бериліоз, фульмінантний або дисемінований туберкульоз легень (при застосуванні одночасно з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією), синдром Лефлера, що не піддається лікуванню іншими методами, аспіраційний пневмоніт. Лікування гематологічних та онкологічних захворювань. Гематологічні захворювання. Набута (аутоімунна) гемолітична анемія, вторинна тромбоцитопенія у дорослих, еритробластопенія (еритроцитарна анемія), вроджена (еритроїдна) гіпопластична анемія. Онкологічні захворювання: Для паліативного лікування лейкемії або лімфоми у дорослих, гострої лейкемії у дітей. Ендокринні захворювання:Первинна або вторинна недостатність кори надниркових залоз, гостра недостатність кори надниркових залоз (гідрокортизон або кортизон – препарати вибору; за необхідності їх синтетичні аналоги можна застосовувати у комбінації з мінералокортикоїдами; у ранньому дитячому віці отримання мінералокортикоїдів є особливо важливим), вроджена гіперплазія надниркових залоз, гіперкальціємія, пов'язана зі злоякісною пухлиною, негнійний тиреоїдит. Захворювання інших органів і систем: Туберкульозний менінгіт із субарахноїдальним або загрозливим блоком при застосуванні одночасно з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією, трихінельоз із залученням нервової системи або міокарда. З боку нервової системи: період загострення розсіяного склерозу. Для внутрішньосиновіального, періартикулярного введення, інтрабурсального введення або введення в м'які тканини: Депо-Медрол показаний як допоміжна терапія для короткочасного застосування (для виведення пацієнта із гострого стану або при загостренні процесу) при таких захворюваннях: синовіїт при остеоартриті, ревматоїдний артрит, гострий і підгострий бурсит, гострий подагричний артрит, епікондиліт, гострий неспецифічний теносиновіїт, посттравматичний остеоартрит. Для введення в патологічний осередок: Депо-Медрол показаний для введення в патологічний осередок при таких захворюваннях: келоїди, локалізовані гіпертрофічні, інфільтровані осередки запалення (плескатий лишай, псоріатичні бляшки, кільцеподібна гранульома, простий хронічний лишай (обмежений нейродерматит), дискоїдний червоний вовчак, гніздова алопеція. Депо-Медрол може бути також ефективний при лікуванні кістозних утворень, апоневрозу або тендиніту (ганглії). Для інсталяції в пряму кишку.Виразковий коліт. **Спосіб застосування та дози.** Місцеве застосування - доза для внутрішньосуглобового введення залежить від розміру суглоба та тяжкості стану хворого. В/м доза залежатиме від тяжкості захворювання. Якщо потрібно досягти тривалого ефекту, тижнева доза розраховується шляхом множення добової пероральної дози на 7 та вводиться у вигляді одноразової в/м ін'єкції. Доза повинна бути індивідуальною та залежати від тяжкості захворювання і відповіді пацієнта на лікування. Для більш детальної інформації – див. інструкцію для застосування препарату. **Протипоказання.** Інтратекальне введення, внутрішньовенне введення, епідуральне введення, інтраназальне введення та введення в око, а також деякі інші місця ін'єкції (шкіра у ділянці черепа, ротоглотка, крилопіднебінний вузол). Системні грибкові інфекції. Встановлена гіперчутливість до МП ацетату або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Застосування живих або живих ослаблених вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. **Побічні реакції.** Порушення водно-електролітного балансу, скелетно – м'язові порушення, побічна дія з боку травного тракту, шкіри, неврологічні порушення, порушення з боку ендокринної системи, офтальмологічні, метаболічні, імунні порушення, анафілактичні реакції; побічні реакції, що спостерігаються при введенні не рекомендованими шляхами. Для більш детальної інформації – див. інструкцію для застосування препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Відмічалися випадки виникнення судом при одночасному застосуванні МП та циклоспорину. Одночасне застосування барбітуратів, фенілбутазону, фенітоїну, карбамазепіну, рифампіцину, рифабутину або примідону може індукувати метаболізм або послабити ефекти кортикоїдів. Введення вакцин на основі живих атенуйованих вірусів, протипоказано. Для більш детальної інформації – див. інструкцію для застосування препарату. **Фармакологічні властивості.** Депо-Медрол містить синтетичний ГК – МП ацетат. Він виявляє сильну та тривалу протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Реєстраційне посвідчення в Україні: № UA/10030/01/01 від 09.09.2014, Наказ МОЗ України від 03.11.2016

СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднізолон)
Ліофілізований порошок 40 мг, 125 мг у двоємнісних флаконах;
500 мг, 1000 мг у флаконах + 1 флакон із розчинником.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Ревматичні захворювання, колагенози, дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту, органів дихання, гематологічні, онкологічні захворювання, набряки, захворювання нервової системи, ендокринні та ін. **Спосіб застосування та дози.** Солу-Медрол можна призначати у вигляді в/в ін'єкцій, інфузій, або у вигляді в/м ін'єкцій. Як допоміжна терапія при станах, що загрожують життю, Солу-Медрол рекомендовано вводити 30 мг/кг в/в протягом щонайменше 30 хвилин. Цю дозу можна вводити повторно в умовах стаціонару кожні 4-6 годин протягом 48 годин залежно від клінічної необхідності. Пульс-терапія при лікуванні ревматоїдних захворювань: 1 г/добу в/в протягом 1-4 днів або 1 г/місяць протягом 6 місяців в/в. Більш детально – див. інструкцію до застосування. **Протипоказання:** Системні грибкові інфекції, відома підвищена чутливість до метилпреднізолону чи інших компонентів препарату. Інтратекальний та епідуральний шляхи введення. Введення живих або живих атенуйованих вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. Більш детально – див. інструкцію до застосування. **Побічні реакції.** Інфекції, опортуністичні інфекції. Порушення функції імунної, ендокринної систем, порушення метаболізму та обміну речовин, порушення психіки, функції нервової системи, функції органа зору, слуху та вестибулярного апарату, порушення функції серцево-судинної системи, органів дихання, грудної клітки та середостіння, порушення функції шлунково-кишкового тракту, з боку шкіри та підшкірної тканини, порушення функції опорно-рухового апарату та сполучної тканин, порушення функції репродуктивної системи і молочних залоз, загальні порушення в місці введення препарату, зміни в результатах лабораторних досліджень, ускладнення при проведенні процедур (компресійні переломи хребта, розрив сухожилля). Більш детально – див. інструкцію до застосування. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон потенційно може підвищувати швидкість ацетилювання і кліренс ізоніазиду. При одночасному призначенні метилпреднізолону та циклоспорину відбувається взаємне пригнічення метаболізму. Препарати, що індукують печінкові ферменти можуть підвищувати кліренс метилпреднізолону. Інгібітори CYP3A4 можуть уповільнювати метаболізм метилпреднізолону і тим самим знижувати його кліренс. Кортикостероїди можуть послаблювати дію антихолінестеразних засобів при міастенії гравіс. Метилпреднізолон може підвищувати кліренс ацетилсаліцилової кислоти. Кортикостероїди можуть як підвищувати, так і знижувати ефективність пероральних антикоагулянтів. Більш детально – див. інструкцію до застосування. Особливості застосування. Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливість до інфекцій, можуть маскувати деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Введення живих або живих атенуйованих вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. Можуть виникати алергічні, анафілактичні та анафілактоїдні реакції. Пацієнтам, яким проводять терапію кортикостероїдами та які піддаються впливу стресу, показане підвищення дози швидкодіючих кортикостероїдів до, під час та після стресової ситуації. Системні кортикостероїди слід з обережністю застосовувати у разі застійної серцевої недостатності і лише за умови нагальної потреби. Можливі порушення психіки. Можливе підвищення рівня глюкози крові. Більш детально – див. інструкцію до застосування. **Фармакологічні властивості.** Цей лікарський засіб є ін'єкційною формою метилпреднізолону (синтетичний глюкокортикостероїд) для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення. Даний висококонцентрований розчин підходить, зокрема, для лікування патологічних станів, при яких необхідна ефективна та швидка дія гормону. Метилпреднізолон чинить сильну протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію. Більш детально – див. інструкцію до застосування. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Реєстраційне посвідчення в Україні: № UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04 від 20.03.2017.

МЕДРОЛ (метилпреднізолон)
Таблетки 4 мг по 30 таблеток в упаковці; 16 мг по 50 таблеток в упаковці;
32 мг по 20 таблеток в упаковці.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання до застосування. Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, колагенози, шкірні захворювання, алергічні стани, захворювання очей, органів дихання, гематологічні, онкологічні захворювання, набряковий синдром, захворювання травного тракту, нервової системи, інших органів та систем, трансплантація органів. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза препарату може варіювати залежно від показань. Високі дози можуть бути застосовані при таких клінічних ситуаціях, як розсіяний склероз (200 мг/добу), набряк мозку (200–1000 мг/добу) і трансплантація органів (до 7 мг/кг/добу). **Протипоказання.** Системні грибкові інфекції. Системні інфекції у тих випадках, коли специфічна протимікробна терапія не призначена. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до компонентів препарату. Введення живих або живих ослаблених вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. **Побічні реакції.** Часто спостерігали: інфекції (включаючи підвищену сприйнятливість до виникнення інфекцій та підвищення тяжкості інфекцій з супресією клінічних симптомів), кушингоїдний синдром, затримку натрію, затримку рідини в організмі, афективний розлад (у тому числі депресивний настрій, ейфорійний настрій), субкапсулярну катаракту, артеріальну гіпертензію, пептичну виразку (з можливою перфорацією та кровотечею), атрофію шкіри, акне, м'язову слабкість, затримку росту, порушення загоєння ран, зниження рівня калію у крові. Більш детально-див. інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A4. При супутньому застосуванні кортикостероїдів з нестероїдними протизапальними засобами може збільшуватися частота шлунково-кишкових кровотеч та виразок. Вплив метилпреднізолону на антикоагулянти для перорального застосування є варіабельним. Надходили повідомлення як про посилення, так і про зниження ефектів антикоагулянтів при їх супутньому застосуванні з кортикостероїдами. Стероїди можуть знижувати терапевтичний ефект антихолінестеразних засобів при лікуванні міастенії гравіс. Пригнічення кори надниркових залоз, спричинене аміноглутетимідом, може погіршувати ендокринні зміни, спричинені тривалим лікуванням глюкокортикоїдом. Оскільки кортикостероїди можуть збільшувати концентрацію глюкози в крові, може виникнути необхідність у корекції дози антидіабетичних засобів. Більш детально-див. інструкцію. **Особливості застосування.** Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливість до інфекцій; вони можуть маскувати деякі симптоми інфекцій; крім того, на фоні кортикостероїдної терапії можуть розвиватися нові інфекції. Можуть виникати алергічні реакції. Пацієнтам, яким проводять терапію кортикостероїдами та які піддаються впливу стресу, показане підвищення дози швидкодіючих кортикостероїдів до, під час та після стресової ситуації. Кортикостероїди, що застосовуються протягом тривалого періоду часу у фармакологічних дозах, можуть призводити до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (вторинна адренокортикальна недостатність). Негативний вплив глюкокортикоїдів на серцево-судинну систему, такий як розвиток дисліпідемії та артеріальної гіпертензії, може викликати схильність пацієнтів з уже існуючими факторами ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи до розвитку додаткових серцево-судинних ефектів, якщо застосовувати їх у високих дозах і тривалими курсами. Більш детально-див. інструкцію. **Фармакологічні властивості.** Метилпреднізолон належить до групи синтетичних глюкокортикоїдів. Глюкокортикоїди не тільки виявляють істотний вплив на запальний процес та імунну відповідь, а також впливають на вуглеводний, білковий та жировий обмін, серцево-судинну систему, скелетні м'язи і центральну нервову систему. Більшість показань для застосування глюкокортикоїдів обумовлені їх протизапальними, імуносупресивними і протиалергічними властивостями. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Реєстраційне посвідчення в Україні: UA/2047/02/01, UA/2047/02/02, UA/2047/02/03 від 26.07.2012 р., Наказ МОЗ України № 516 від 13.05.2017.

WUKMED0317057

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.
За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

Більше інформації Ви знайдете на медичному порталі для професіоналів www.pfizermed.com.ua

С.А. Триполка, к. мед. н., кафедра терапии, ревматологии и клинической фармакологии,
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Терапия глюкокортикоидами в вопросах и ответах



С.А. Триполка

Вопрос о применении глюкокортикоидов (ГК) давно привлекает пристальное внимание врачей-ревматологов и вызывает многочисленные дискуссии. Назначая гормоны, врач берет на себя большую ответственность. В конце прошлого века после периода увлечения ГК-терапией и осознания количества побочных явлений, с ней связанных, академик В.А. Насонова, желая предостеречь от необоснованного назначения ГК, в одной из публикаций написала, что квалификация врача-ревматолога обратно пропорциональна частоте назначения им кортикостероидов [11].

По данным Hart, прием даже низких доз ГК (до 10 мг преднизолона) через несколько недель или месяцев приводит к развитию побочных явлений, в частности признаков гиперкортицизма. Hart образно пишет: «Стремительное улучшение состояния и глубокая признательность больного («медовый месяц» кортикостероидной терапии) постепенно сменяются стойким обострением и присоединением ятрогенной болезни Кушинга («период несчастливого супружества»)» [12].

В то же время другие авторы подчеркивают высокую эффективность правильно подобранной ГК-терапии. «Немного глюкокортикоидов, как стакан вина, могут быть полезными многим (пациентам), много глюкокортикоидов, как бутылка вина, вредны всем» (Т. Пинкус).

Поэтому для практикующего врача всегда остаются актуальными следующие вопросы назначения ГК.

- Кому назначать?
- Когда назначать?
- Как долго продолжать терапию?
- Какова стартовая доза?
- Какова поддерживающая доза?
- Какой режим терапии?
- В каких комбинациях?
- Когда и как отменять?
- Нежелательные реакции (НР) – страхи больных или реальность?
- Как предупредить НР?
- Влияют ли данные препараты на симптомы заболевания, рентгенологическое прогрессирование, летальность?

При ряде ревматологических заболеваний, таких как системные болезни соединительной ткани, васкулиты, данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что ГК являются препаратами первого ряда, без которых невозможно достижение клинико-лабораторной ремиссии. В то же время при таком распространенном заболевании, как подагра, длительное назначение ГК может привести к усугублению патологии и развитию порочного круга НР (гиперурикемия – избыточная масса тела – гипертензия – прием комбинированных препаратов, содержащих тиазидные диуретики, – усугубление гиперурикемии), один из таких случаев изложен в нашей работе [13].

А какова тактика использования ГК при ревматоидном артрите (РА)? Быть или не быть ГК в схеме лечения РА? Дискуссии по этому вопросу привлекают внимание многих экспертов, рекомендации международных организаций, занимающихся лечением РА (Европейская противоревматическая лига – EULAR, Американская коллегия ревматологов – ACR), трактуют эти вопросы по-разному. Допускается несколько вариантов применения ГК: системная терапия, в том числе пульс-терапия высокими дозами, местная инъекционная терапия и локальная терапия (капли, мази). Начиная с 50-х годов прошлого века для ревматологов стало аксиомой, что назначение высоких доз ГК при РА оправдано только по очень строгим показаниям, таким как потенциально смертельные осложнения ревматоидного васкулита, высокая активность аутоиммунного процесса, тяжелые осложнения терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). А вот вопрос со средними и малыми дозами ГК и длительностью их приема до последнего времени остается предметом дискуссий.

Эра применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения РА и проведение большого количества рандомизированных клинических исследований (РКИ) позволили обобщить и суммировать выводы и по влиянию ГК на исходы РА. По данным РКИ, около 40-80% пациентов с РА принимали ГК, в том числе около 50% больных одновременно принимали ГИБП. То есть актуальность этих препаратов, несмотря на появление высокотехнологичных методов лечения, не утрачена. В этой связи представляются интересными данные Andre и соавт. [1], продемонстрировавшие, что процент больных, получавших наряду с ГИБП и ГК, составлял от 34 до 93% (в среднем 58±13%) в целом и отличался по биологическим агентам следующим образом: абатацепт – 74,4%; голимумаб – 67,9%; инфликсимаб – 60,6%; цертолизумаб – 57,5%; ритуксимаб – 57,5%; этанерцепт – 54,4%; тоцилизумаб – 52,8%; адалимумаб – 50,4%. Эти проценты не менялись в период между 1997 и 2010 годами. То есть частота использования таких высокотехнологичных методов лечения не умаляет значимости использования ГК.

Для лечения ревматических заболеваний используют исключительно синтетические молекулы, которые проявляют длительное противовоспалительное и иммуносупрессивное действие при относительно слабой или даже нулевой минералокортикоидной активности. К препаратам средней длительности действия относят преднизолон, метилпреднизолон (МП) и триамцинолон, к длительно действующим – дексаметазон и бетаметазон. Для длительной терапии ГК с длительным периодом полураспада (дексаметазон, бетаметазон) применять не рекомендуется. Наилучшей переносимостью обладает МП, который является препаратом выбора у больных с нестабильной психикой, артериальной гипертензией, избыточной массой тела, предрасположенностью к язвенной болезни желудка [13].

Что говорят международные рекомендации по поводу назначения ГК при РА и как они изменились за последние годы? До 2002 года в ревматологии и других медицинских специальностях существовало несоответствие между широким использованием и неточным обозначением схем лечения ГК. Словесные описания схем лечения ГК, используемых в различных фазах заболеваний, различались между странами и учреждениями. Поэтому в 2002 году в г. Берлине под эгидой постоянного комитета EULAR по международным клиническим исследованиям был проведен семинар и выработан консенсус по номенклатуре для ГК-терапии. Была внесена терминологическая определенность для обозначения доз ГК. В настоящее время принято считать, что низкая доза ГК составляет <7,5 мг/сут (в пересчете на преднизолон), средняя доза – >7,5-30 мг/сут, высокая – >30 мг/сут. Также принято определение, что ранний РА – это РА с продолжительностью заболевания не более 12 мес.

Еще в 1999 году появились работы [3], показывающие, что при раннем РА у условно здоровых людей с доклиническим РА имеет место скрытая недостаточность оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечник», а также неадекватный синтез эндогенного кортизола в ответ на стрессорные стимулы, и назначение ГК может рассматриваться как своего рода заместительная терапия.

В 2002 году в рекомендациях ACR по лечению РА впервые упоминается назначение ГК: «ГК в низких дозах высокоэффективны в отношении облегчения симптомов у пациентов с активным РА». С накоплением данных РКИ в 2009 году в рекомендациях Национального института здоровья и совершенствования клинической практики Великобритании (NICE) уже более определенно говорится: «У пациентов с ранним и развернутым РА следует использовать короткий курс ГК для подавления обострения заболевания». Рекомендации EULAR (2010) освещают комбинацию ГК и БПВП: «Добавление ГК в низких и умеренных дозах может быть полезным в комбинации с БПВП». Однако дискуссии ведущих экспертов не утихают. В 2012 году ACR не освещала вопросы применения ГК при РА в связи с отсутствием достижения консенсуса экспертов по этому вопросу.

В 2012 году появился новый сетевой метаанализ РКИ [4], проведенный Graudal и соавт., который суммировал данные о влиянии комбинированной терапии на прогрессирование изменений суставов при РА за длительный период времени, начиная с 1989 года. Были сделаны следующие выводы.

ГК в дозе <15 мг/сут эффективнее плацебо и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) относительно подавления боли и воспаления, уменьшения утренней скованности, недомогания, СОЭ, уровня С-реактивного белка, в сочетании с БПВП эффективнее монотерапии БПВП при раннем РА, структурно-модифицирующий эффект ГК сохраняется длительно и после отмены.

Актуальным и наиболее обсуждаемым остается вопрос побочных явлений – соотношение риска и пользы назначения ГК для системной терапии РА. Но с появлением новых молекул ГК (в частности, МП) и анализов данных современных исследований ряд мифов, касающихся побочных эффектов ГК, также развеян.

Увеличение массы тела, характерное для высоких доз ГК, минимизировано при использовании низких доз современных молекул ГК и может быть связано не столько с метаболическими эффектами ГК, сколько со снижением активности воспаления и уменьшением явлений ревматоидной кахексии. Похожая прибавка массы тела [5] отмечена также у пациентов, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли, особенно тоцилизумаб.

Согласно данным Piper и соавт. [6] ГК реже вызывают тяжелое поражение желудочно-кишечного тракта, чем НПВП. Двукратное увеличение риска развития язв желудка, описанное на фоне лечения ГК, возможно, связано с сочетанным приемом НПВП.

Противоречивы данные, касающиеся роли ГК в развитии атеросклеротического поражения сосудов. Поскольку воспалительная активность РА является важным проатерогенным фактором, подавление воспаления, в том числе с помощью ГК, потенциально может снижать риск развития атеросклероза. В недавних исследованиях было показано, что ГК могут способствовать нормализации липидных нарушений, связанных с высокой воспалительной активностью РА.

Имеются данные о том, что при РА развитие резистентности к инсулину коррелирует с активностью воспаления, противовоспалительная терапия, включая ГК, приводит к восстановлению чувствительности к инсулину [7].

Dixon и соавт. [14] обобщили материалы 21 рандомизированного проспективного клинического исследования (РПКИ) и 42 наблюдательных исследований: по данным РПКИ, риск инфекционных осложнений в группе ГК не отличался от плацебо; по данным наблюдательных исследований, имеет место 67% риск развития инфекций, но результаты очень гетерогенны и связаны с суточной и кумулятивной дозой ГК, коморбидностью и сопутствующей терапией. Риск развития инфекций больше у тех пациентов, которым необходимо принимать более высокие дозы более длительное время, но вместе с тем это наиболее тяжелые и по РА пациенты, поэтому в этой ситуации трудно определить, что привело к инфекционным осложнениям – прием ГК или аутоиммунный процесс высокой степени активности.

Риск остеопоротических переломов у пациентов с РА (доза ГК – в среднем 8,6 мг/сут) составляет 33% в течение 5 лет. Однако воспалительная активность РА и нарушение физической активности являются не менее важными факторами риска развития остеопороза, чем лечение ГК. Таким образом, у некоторых пациентов с РА ГК оказывают опосредованный антиостеопоротический эффект [15].

В связи с вышеизложенным в рассуждениях о побочных явлениях ГК иногда имеет место преувеличение токсичности терапии ГК, автоматический перенос данных о плохом профиле переносимости высоких доз ГК на пациентов, получающих низкие. Включается систематическая ошибка channeling bias – ГК назначают пациентам с наиболее тяжелым течением РА. Трудно разделить НР, связанные с самим РА, и НР терапии. Эти вопросы достаточно полно изложены в работе [8], где показано, что прогрессирование остеопороза, резистентность к инсулину, риск инфекционных осложнений, риск кардиоваскулярных катастроф могут являться признаками как класс-неспецифических НР терапии ГК, так и высокой активности РА.

Для оценки побочных явлений терапии ГК представляется интересным анонсированный на конгрессе EULAR (2016) новый индекс GTI – индекс токсичности ГК, который представляет из себя суммированный показатель действия ГК на разные органы и системы [9]. 19 экспертов 11 специальностей по вопросам использования ГК (США, Канада, Европа, Австралия) в течение 10 мес взаимодействия (телефонные звонки, митинги, работа в группах, интернет-дискуссии) посредством методов консенсуса в группах и мультикритериального анализа решений (1000 Mind) разработали и предложили оценивать токсичность ГК по 31 показателю. Составляющими этого математического показателя являются оценки индекса массы тела, толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия, данные липидного обмена, показатели минеральной плотности костной ткани, выраженность стероидной миопатии, кожных изменений, нейропсихиатрические изменения и инфекции. Изменения в каждой из этих систем с помощью математических коэффициентов градуированы как улучшение, отсутствие изменений, средней степени нарушения, тяжелые нарушения.

Продолжение на стр. 6.

С.А. Триполка, к. мед. н., кафедра терапии, ревматологии и клинической фармакологии,
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Терапия глюкокортикоидами в вопросах и ответах

Продолжение. Начало на стр. 5.

Более подробный расчет этого индекса представлен в таблице. Авторами предполагается создание на этой основе web-интерфейса для использования данного показателя как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике.

Также много новых данных по побочным явлениям терапии ГК получено в результате последних РКИ, например исследования COBRA (2008-2012), которое продемонстрировало отсутствие различий в количестве НР при использовании схем лечения РА с метотрексатом (МТ) и МТ + ГК. Через 11 лет лечения сравнили группы пациентов, принимающих и не принимающих ГК, и получили уменьшение летальности, дислипидемии, злокачественных новообразований, инфекционных осложнений в группе приема ГК, частота кардиоваскулярной патологии и остеопоротических переломов была одинаковой в обеих группах, а также имело место достоверное увеличение частоты артериальной гипертензии в группе приема ГК и недостоверное увеличение частоты развития катаракты и остеопороза. Сходные данные были продемонстрированы и в исследовании BEST: не отмечено различий относительно выживаемости в зависимости от стратегии лечения РА, в том числе и высокими дозами. Увеличение смертности было связано с возрастом, мужским полом, курением и плохим состоянием здоровья (индекс HAQ). А исследование BAFROT длительностью 10 лет было одним из первых исследований, в котором была показана более высокая эффективность длительной (2 года) комбинированной терапии БПВП и низкими дозами ГК (преднизолон 7,5 мг/сут) по сравнению с монотерапией БПВП, не отмечено различий в частоте развития кардиоваскулярных осложнений. Поэтому в целом о НР при терапии ГК можно сформулировать следующие выводы: большинство из них достаточно тяжелые и являются неизбежным последствием ГК-терапии, но некоторые развиваются реже, чем при лечении другими БПВП. Само неконтролируемое ревматоидное воспаление может приводить к развитию ряда тяжелых осложнений, напоминающих побочные эффекты ГК. Некоторые осложнения РА, которые рассматриваются как следствие лечения ГК, на самом деле связаны с неадекватной ГК-терапией. Неадекватной ГК-терапией считается применение слишком высоких или слишком низких доз, неоправданная длительность, монотерапия ГК без сочетанного применения эффективных БПВП, обладающих «стероидосберегающей» активностью.

Влияют ли ГК на рентгенологическое прогрессирование РА, которое является не только важной конечной точкой РКИ, но и используется для оценки отдаленного прогноза болезни? Более того, замедление рентгенологического прогрессирования включено в официальные показания для назначения новых БПВП. В работе Hafstrom и соавт. [10] показано положительное действие приема 7,5 мг преднизолона на замедление скорости развития рентгенологических изменений у пациентов с ранним РА.

Как долго нужно продолжать терапию ГК у больных РА? Обратимся к рекомендациям EULAR. Главной концепцией рекомендаций EULAR (2016) остается концепция «treat to target» – лечение до достижения длительной ремиссии или низкой активности заболевания. В то же время необходимо помнить, что ГК следует отменять «как можно быстрее, насколько это возможно с клинической точки зрения». Монотерапия ГК не рекомендуется и может использоваться только как исключение при наличии противопоказаний к БПВП и ГИБП.

Таблица. **Индекс токсичности глюкокортикоидов (ИТГ)**

Комбинированный ИТГ	Влияние изменения	Спецификация факторов риска
ИМТ		
Улучшение показателя ИМТ	-8	Значительное увеличение ИМТ
Нет изменений ИМТ	0	
Значительное увеличение ИМТ	36	
Толерантность к глюкозе		
Улучшение толерантности к глюкозе	-8	Диабетическая ретинопатия
Нет изменений толерантности к глюкозе	0	Диабетическая нефропатия
Ухудшение толерантности к глюкозе	32	Диабетическая нейропатия
Ухудшение толерантности к глюкозе, несмотря на лечение	44	
Артериальное давление		
Улучшение артериального давления	-10	Гипертонический криз
Нет изменений в артериальном давлении	0	Синдром обратимой задней энцефалопатии
Ухудшение гипертонии	19	
Ухудшение гипертонии, несмотря на лечение	44	
Липиды		
Улучшение липидного обмена	-9	
Нет изменений липидного обмена	0	
Ухудшение гиперлипидемии	10	
Ухудшение гиперлипидемии, несмотря на лечение	30	
МПК		
Улучшение МПК	-1	Значительное уменьшение МПК
Нет изменений МПК	0	Остеопоротический перелом
Уменьшение МПК	29	
Стероидная миопатия		Сильно выраженная стероидная миопатия
Нет стероидной миопатии	0	
Легкая стероидная миопатия	9	
Умеренно выраженная или выраженная стероидная миопатия	63	
Изменения кожи		
Нет изменений кожи	0	Сильно выраженные изменения кожи
Легкие изменений кожи	8	
Умеренно выраженные изменения кожи	26	
Психоневрологические нарушения		
Нет психоневрологических симптомов	0	Психоз
Легкие психоневрологические симптомы	11	Насилие, вызванное ГК
Умеренно выраженные или выраженные психоневрологические симптомы	74	Другие сильно выраженные психоневрологические симптомы
Инфекции		
Нет выраженных инфекций	0	Инфекция IV уровня
Оральный (вагинальный) кандидоз или простой опоясывающий лишай	19	Инфекция V уровня
Инфекция III уровня и выше	93	
Гормональные		Недостаточность надпочечников
Желудочно-кишечные		Перфорация
		Пептическая язва
Костно-мышечные		Аваскулярный некроз
		Разрыв сухожилия
Офтальмологические		Центральная серозная ретинопатия
		Повышенное внутриглазное давление
		Задняя субкапсулярная катаракта
Общий показатель	**От -36 до 439**	

Примечания. ИМТ – индекс массы тела; МПК – минеральная плотность кости.

Как назначать ГК и какие схемы лечения наиболее оптимальны для лечения РА? Наиболее оптимальной схемой применения ГК при РА была и остается так называемая bridge-терапия – назначение ГК в комбинации с МТ и другими БПВП в течение времени, необходимого до развития эффекта БПВП, при обострении заболевания или как исключение в виде монотерапии при невозможности назначения БПВП и ГИБП. ГК следует отменять как можно быстрее (не позже 6 мес от начала терапии). В последних рекомендациях EULAR (2016) более четко прописаны следующие стратегии назначения ГК: применение пероральной низкой дозы, одной внутримышечной инъекции или однократное внутривенное введение. Последние два подхода обычно обеспечивают более низкую кумулятивную дозу и могут быть использованы при небольшой исходной активности заболевания. Непосредственным руководством по дозам и режимам терапии могут служить наиболее известные протоколы РКИ, в результате которых были получены убедительные данные по преимуществу использования именно этих схем назначения ГК. А именно:

- Однократная внутривенная инфузия высокой дозы МП (125 мг) внутривенно струйно (протокол IDEA).
- Однократное внутримышечное введение 40 мг МП (протокол tREACH).
- Пероральный прием ГК в стартовой дозе 24 мг МП (эквивалентно 30 мг преднизолона) с быстрым снижением до полной отмены (протокол COBRA-light).

Все эти схемы применения ГК реализуются на фоне активной терапии МТ в дозе 15-25 мг/сут, оптимальный эффект которого развивается через 3-6 мес.

В некоторых случаях возможно длительное назначение ГК – так называемая long-bridge-терапия, которая позволяет реализовать структурно-модифицирующий эффект ГК.

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, необходимо подчеркнуть, что ГК назначаются пациентам с высокой активностью болезни, имеющим факторы неблагоприятного прогноза, при отсутствии факторов риска развития НР и противопоказаний. Применение таких современных высокотехнологичных методов лечения, как ГИБП, даже в дебюте РА не решает всех проблем фармакотерапии. Более широкое применение комбинации МТ + ГК позволит улучшить прогноз и снизить «стоимость» болезни, что, в свою очередь, уменьшит риск инвалидности, потребности в ГИБП и протезировании суставов.

Литература

1. Andre V., le Goff B., Leux C., Pot-Vaucel M., Maugars Y., Berthelot J.M. Information on glucocorticoid therapy in the main studies of biological agents. Joint Bone Spine. 2011 Oct; 78 (5): 478-83. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.01.001. Epub 2011 Feb 22.
2. Buttgereit F., da Silva J.A., Boers M., Burmester G.R., Cutolo M., Jacobs J., Kirwan J., Kohler L., Van Riel P., Vischer T., Bijlsma J.W. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. Ann. Rheum. Dis. 2002 Aug; 61 (8): 718-22.
3. Cutolo M., Foppiani L., Prete C., Ballarino P., Sulli A., Villaggio B., Seriolo B., Giusti M., Accardo S. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in premenopausal women with rheumatoid arthritis not treated with glucocorticoids. J. Rheumatol. 1999 Feb; 26 (2): 282-8.
4. Graudal N., Hubeck-Graudal T., Tarp S., et al. Effect of combination therapy on joint destruction in rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS ONE, 2014; 9: e106408. doi: 10.1371.
5. Jurgens M.S., Jacobs J.W., Geenen R., Bossema E.R., Bakker M.F., Bijlsma J.W., van Albada-Kuipers I.A., Ehrlich J.C., Lafeber F.P., Welsing P.M.; Utrecht Arthritis Cohort Study Group. Increase of body mass index in a tight controlled methotrexate-based strategy with prednisone in early rheumatoid arthritis: side effect of the prednisone or better control of disease activity? Arthritis Care Res (Hoboken), 2013 Jan; 65 (1): 88-93. doi: 10.1002/acr.21797.
6. Piper J.M., Ray W.A., Daugherty J.R., Griffin M.R. Corticosteroid use and peptic ulcer: role non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ann. Intern. Med. 1991; 114: 735-740.
7. Halgren R., Berne C. Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory diseases is normalized by glucocorticoids. Acta. Med. Scand. 1983; 213: 351-355.
8. Skeoch S., Bruce I.N. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? Nat. Rev. Rheumatol. 2015 Jul; 11 (7): 390-400. doi: 10.1038/nrrheum.2015.40. Epub 2015 Mar 31.
9. Miloslavsky E.M., Naden R.P., Bijlsma J.W., Brogan P.A., Brown E.S., Brunetta P., Buttgereit F., Choi H.K., DiCaire J.F., Gelfand J.M., Heaney L.G., Lightstone L., Lu N., Murrell D.F., Petri M., Rosenbaum J.T., Saag K.S., Urowitz M.B., Winthrop K.L., Stone J.H. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. Ann. Rheum. Dis. 2017 Mar; 76 (3): 543-546. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210002. Epub 2016 Jul 29.
10. Hafstrom I., Albertsson K., Boonen A., van der Heijde D., Landewe R., Svensson B.; BARFOT Study Group. Remission achieved after 2 years treatment with low-dose prednisolone in addition to disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open 2-year continuation study. Ann. Rheum. Dis. 2009 Apr; 68 (4): 508-13. doi: 10.1136/ard.2008.087833. Epub 2008 Apr 17.
11. Насонова В.А., Сигидин Я.А. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. АМН СССР. – М.: Медицина, 1985.– 288 с., илл.
12. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю. Глюкокортикоиды в ревматологии. – М., 1998.– 160 с.
13. Триполка С.А., Головач И.Ю. Ошибки ведения пациента с подагрой в практике семейного врача: описание клинического случая // Ліки України. – 2017. – № 1. – С. 24-29.
14. Dixon W.G., Suissa S., Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systemic review and metaanalysis. Arthritis. Res. Ther. 2011; 13: R139. doi: 10.1186/ar3453.
15. Van der Goes M.C., Jacobs J.W.G., Jurgens M.S., et al. Are changes in bone mineral density different between groups of early rheumatoid arthritis patients treated according to a tight control strategy with or without prednisone if osteoporosis prophylaxis is applied? Osteop. Int. 2013; 24: 1429-36. doi: 10.1007/s00198-012-2073-z.

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

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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

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

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

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

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

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

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

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

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

В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

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

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	**Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	**Людмила Жданова**
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	**Тетяна Черкасова**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	**Наталя Очеретяна**
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	**Дмитро Молчанов**
ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР/КОРЕКТОР	**Анастасія Божко**
ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР	**Інна Мартиненко**
ДИЗАЙНЕРИ	**Юлія Кубай**
	Ірина Гарнатко
	Наталія Дехтяр
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	**Наталія Семенова**
ПРОВІДНІ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	**Юлія Башкірова**
	Інна Головко
МЕНЕДЖЕРИ	**Зоя Маймескул**
	Мирослава Табачук
АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	**Ганна Дребот**
	Леся Іванченко
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	**Івалін Крайчев**
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	**Сергій Бадеха**

Свідоцтво КВ № 14877-3848Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 037639
Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Контактні телефони:
Редакція.....521-86-98, 521-86-97
Відділ маркетингу.....521-86-91, 521-86-86
Відділ передплати
та розповсюдження.....364-40-28

Тираж надруковано в ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
Підписано до друку 12.07.2017 р.
Замовлення № . Наклад 15 000 прим.

НОВИНИ · ПОДІЇ · ФАКТИ

Презентація підручника «Основи електрокардіографії»



19 травня відбулася непересічна подія для колективу кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (НМАПО) – презентація третього видання навчального посібника «Основи електрокардіографії». У переповненому залі Національного музею медицини України зібралися близько 70 лікарів функціональної діагностики і кардіологів, у тому числі викладачі та клінічні ординатори кафедри, а також слухачі з різних регіонів України, які наразі проходять на кафедрі передатестаційний цикл і цикл тематичного вдосконалення з ехокардіографії.

У вступному слові завідувач кафедри функціональної діагностики НМАПО, доктор медичних наук, професор Олег Йосипович Жарінов зазначив, що електрокардіографія – це найстаріший зі всіх наявних методів інструментальної діагностики серцевих хвороб, який не втрачає свого значення вже більш ніж століття, залишаючись одним із найбільш доступних знарядь в арсеналі кардіолога, терапевта, лікаря функціональної діагностики, сімейного лікаря. Водночас за понад чверть століття в Україні не з'явилося жодного повноцінного керівництва для лікарів з електрокардіографії. Книжки, за якими у нашій країні раніше навчалися більшість кардіологів та лікарів функціональної діагностики, вже не відповідають рівню знань і завданням сучасної медичної практики. Саме з огляду на це колектив кафедри підготував третє, суттєво доповнене і перероблене видання посібника «Основи електрокардіографії» (редактори – О.Й. Жарінов і В.О. Куць). Під час підготовки книжки автори спиралися на найновіші світові керівництва з електрокардіографії та аритмології, міжнародні настанови з діагностики й лікування найпоширеніших хвороб серця. Посібник містить відповідний оригінальний ілюстративний матеріал.

Із привітанням до співробітників кафедри та лікарів – учасників презентації звернулася декан терапевтичного факультету, доцент Стелла Вікторівна Кушніренко, яка наголосила на важливості освітньої роботи, котру проводить кафедра як опорна в Україні за спеціальністю «Функціональна діагностика». Активна видавнича діяльність кафедри, підготовка та проведення значної кількості науково-практичних конференцій, високий рівень навчання науково-педагогічних кадрів сприяють зростанню авторитету та іміджу кафедри серед профільних кафедр і лікарів різних спеціальностей. Важливим завданням, яке наразі кафедра успішно вирішує, є видання національного підручника «Функціональна діагностика», поданого на затвердження в Центральний методичний кабінет з вищої освіти МОЗ України.

У рамках презентації професор О.Й. Жарінов виступив із проблемною доповіддю «Методи оцінки серцево-судинного ризику в пацієнтів з артеріальною гіпертензією». Докладне викладення цієї доповіді читайте у наступному тематичному випуску «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія». Учасники презентації оглянули експозиції музею медицини. На завершення заходу кожному з лікарів було презентовано книжки, підписані авторами.

КОНСЕНСУС

Консенсус експертів Асоціації кардіологів України та Асоціації інтервенційних кардіологів України щодо застосування пероральної антикоагулянтної терапії в пацієнтів із фібриляцією передсердь та ішемічною хворобою серця при виконанні черезшкірного коронарного втручання

Робоча група:

О.Й. Жарінов (м. Київ)
О.І. Іркін (м. Київ)
Ю.І. Карпенко (м. Одеса)
А.І. Кланца (м. Хмельницький)
В.М. Коваленко (м. Київ)
О.А. Коваль (м. Дніпро)
Я.В. Малиновський (м. Запоріжжя)
О.М. Пархоменко (м. Київ)
О.М. Романова (м. Київ)
Д.М. Себов (м. Одеса)
Н.М. Середюк (м. Івано-Франківськ)
О.С. Сичов (м. Київ)
М.Ю. Соколов (м. Київ)
А.В. Хохлов (м. Київ)
В.Й. Целуйко (м. Харків)
А.В. Ягенський (м. Луцьк)

Фібриляція передсердь (ФП) – одне з найпоширеніших порушень ритму серця, що підвищує ризик смерті вдвічі серед жінок і в 1,5 раза серед чоловіків. Тромбоемболічні ускладнення, такі як інсульт, становлять значну частку причин смерті при ФП. У свою чергу, адекватна антикоагулянтна терапія здатна значною мірою знизити ризик як смертності, так і захворюваності на кардіоемболічний інсульт. В Україні щонайменше 400 тис. пацієнтам із ФП має бути призначено антикоагулянтну терапію у зв'язку з наявністю в них факторів ризику розвитку інсульту. Вітамін-К-незалежні прямі пероральні антикоагулянти (раніше відомі як нові чи інноваційні антикоагулянти, або НОАК) увійшли до міжнародних керівництв і національних рекомендацій як препарати першого вибору для лікування пацієнтів із неклапанною ФП, а з 2016 року внесені до Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги, затвердженого Міністерством охорони здоров'я України.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – інше поширене захворювання, що є причиною близько половини смертей унаслідок серцево-судинних захворювань.

ФП часто ускладнює перебіг ІХС; з другого боку, у 20-45% пацієнтів із ФП також діагностують ІХС. Обидва захворювання зазвичай асоційовані з літнім віком і мають спільні фактори ризику ускладнень. ФП асоціюється з дворазовим підвищенням ризику розвитку інфаркту міокарда. За літературними даними, 20-45% пацієнтів із ФП та ІХС потребують реваскуляризації коронарних судин шляхом перкутанного коронарного втручання (ПКВ) або аортокоронарного шунтування.

Коронарна реваскуляризація є одним із найчастіше виконуваних медичних втручань, що дає змогу врятувати життя пацієнта з гострими формами ІХС.

Хоча в Україні виконують недостатньо реваскуляризаційних процедур як у невідкладних ситуаціях, так і у хворих із хронічними формами ІХС, проте щороку їх кількість істотно збільшується. Так, у 2016 році більш ніж 13 тис. хворим проведено ПКВ.

Як терапію першої лінії для зниження ризику повторних ішемічних подій протягом першого року пацієнтам після ПКВ рекомендовано подвійну антитромбоцитарну терапію з використанням інгібіторів $P2Y_{12}$-рецепторів та ацетилсаліцилової кислоти (АСК).

Водночас згідно з різними даними від 5 до 21% пацієнтів, яким виконується ПКВ, мають ФП, що потребує призначення пероральної антикоагулянтної терапії з метою профілактики інсульту.

Міжнародні керівництва рекомендують поєднувати антитромбоцитарні препарати з пероральним антикоагулянтом, що забезпечує достатню тромбопрофілактику, але наражає пацієнта на підвищений ризик великої кровотечі (2,2% – у перший місяць та 4-12% – протягом року). Проте доказова база рекомендацій щодо поєднання антагоністів вітаміну К (АВК) з антитромбоцитарними препаратами є слабкою та ґрунтується на даних ретроспективних і декількох невеликих проспективних досліджень.

У великих рандомізованих клінічних випробуваннях комбінацію АВК із подвійною антитромбоцитарною терапією не вивчали.

Побоювання щодо виникнення серйозних кровотеч зумовлюють відмову від комбінації АВК з антиагрегантами в реальній практиці. В Україні таку потрійну терапію практично не застосовують.

Зважаючи на суттєві переваги щодо ризику внутрішньочерепних крововиливів та інших життєво небезпечних кровотеч порівняно з АВК, із 2013 року міжнародні експерти рекомендували розглядати можливість застосування редукованих доз НОАК у складі потрійної та подовженої подвійної антитромботичної терапії.

Ривароксабан (Ксарелто®) має велику кількість зареєстрованих показань і масштабну програму досліджень, що відкривають можливості ефективного захисту пацієнтів від широкого спектра венозних та артеріальних тромбоемболічних ускладнень.

За результатами дослідження ROCKET AF, у пацієнтів із неклапанною ФП у період лікування ривароксабаном у дозі 20 мг 1 раз на добу (або 15 мг у разі порушення функції нирок із кліренсом креатиніну 15-50 мл/хв) спостерігали зниження ризику інсульту та системних емболій і значне зниження ризику внутрішньочерепних крововиливів і смертельних кровотеч порівняно з варфарином. Додатковий аналіз підгрупи пацієнтів, які приймали АСК разом із антикоагулянтом, також продемонстрував зменшення частоти смертельних кровотеч і внутрішньочерепних крововиливів у разі застосування ривароксабану порівняно з варфарином.

У когорті пацієнтів із гострим коронарним синдромом (без ФП) дослідження II і III фази завершено зі статистично достовірною перевагою в зниженні відносного ризику серцево-судинної смерті на 45% і смерті від будь-якої причини на 42% у групі ривароксабану порівняно з плацебо в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією.

За даними декількох метааналізів досліджень III фази, при застосуванні ривароксабану за різними показаннями спостерігають істотне зниження ризику серцево-судинної смерті та інфаркту міокарда.

Крім того, у дослідженні XPLORER показано, що ривароксабан забезпечує достатній рівень антикоагуляції при плановому ПКВ, тому пацієнти, які приймають ривароксабан, можуть не припиняти його прийом під час виконання стандартної процедури ПКВ.

PIONEER AF-PCI стало першим і на сьогодні єдиним завершеним проспективним дослідженням НОАК у пацієнтів із ФП після коронарного стентування. Метою дослідження було визначення безпечності двох стратегій застосування ривароксабану порівняно зі стратегією використання АВК із корекцією доз після ПКВ зі стентуванням у пацієнтів із неклапанною ФП. До участі в дослідженні PIONEER AF-PCI було залучено 2124 пацієнти з 25 країн світу.

У дослідженні PIONEER AF-PCI як схема із застосуванням ривароксабану в дозі 15 мг 1 раз на добу разом із клопідогрелем, так і схема із застосуванням ривароксабану в дозі 2,5 мг 2 рази на добу в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією асоціювалися зі сприятливішим профілем безпеки порівняно з традиційною «потрійною терапією» з використанням АВК.

Зокрема, в пацієнтів, котрі отримували ривароксабан у дозі 15 мг 1 раз на добу в комбінації з одним антитромбоцитарним засобом упродовж 12 міс, спостерігали істотно нижчу частоту виникнення клінічно значущих кровотеч порівняно з використанням АВК у комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією (зниження абсолютного ризику на 9,9%, що відповідає зменшенню відносного ризику на 41% і потенційно дає змогу уникнути однієї клінічно значущої кровотечі на кожні 12 пролікованих пацієнтів – показник NNT=12). Ривароксабан у дозі 2,5 мг 2 рази на добу в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією впродовж 6-12 міс із переходом на ривароксабан у дозі 15 мг 1 раз на добу в комбінації з АСК до 12 міс асоціювався зі статистично значущим зниженням відносного ризику клінічно значущих кровотеч на 37% порівняно з терапією АВК у комбінації з двома антитромбоцитарними засобами (зниження абсолютного ризику на 8,7%, NNT=11). За ефективністю зазначені стратегії лікування не відрізнялися, незважаючи на те що дослідження не передбачало визначення статистично достовірного показника ефективності.

Обидві схеми застосування ривароксабану асоціювалися зі зниженням ризику смерті та повторних госпіталізацій порівняно з традиційною «потрійною терапією» з використанням АВК. Статистично достовірно нижчою була як частота смерті й повторних госпіталізацій, потенційно пов'язаних із серцево-судинними причинами, так і частота смерті й повторних госпіталізацій, потенційно пов'язаних із кровотечами.

З урахуванням вищезазначеного, на думку експертної групи, слід розглянути доповнення Національного керівництва з лікування ФП такими рекомендаціями щодо профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із ФП та ІХС, яким виконується черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ).

- **Пацієнти з ФП, яким виконується ЧКВ, є категорією пацієнтів високого тромботичного й геморагічного ризику, їм показано тривале застосування комбінації пероральних антикоагулянтів і антиагрегантів (до 12 міс) із подальшим переходом на постійний прийом антикоагулянту.**
- **З точки зору профілю безпеки й практичного застосування схема з використанням ривароксабану в дозі 15 мг 1 раз на добу разом із клопідогрелем у дозі 75 мг 1 раз на добу є найоптимальнішою.**
- **Пацієнтам із порушенням функції нирок (кліренс креатиніну – 15-50 мл/хв) потрібно рекомендувати застосування редукованої дози ривароксабану 10 мг 1 раз на добу в комбінації з одним антитромбоцитарним препаратом у стандартній дозі.**
- **У певних групах пацієнтів може застосовуватися ривароксабан у дозі 2,5 мг 2 рази на добу в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією.**

Список літератури знаходиться в редакції.

ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Статины в повседневной практике: размер пользы и цена нерешительности 3

Презентація підручника «Основи електрокардіографії» 7

Консенсус експертів Асоціації кардіологів України та Асоціації інтервенційних кардіологів України щодо застосування пероральної антикоагулянтної терапії в пацієнтів із фібриляцією передсердь та ішемічною хворобою серця при виконанні черезшкірного коронарного втручання 8

III Щорічна науково-практична конференція «Актуальні питання кардіології та кардіохірургії»

О.Й. Жарінов 10

International Research Interdisciplinary School – практикум для молодих науковців

М.С. Сороківський 15

Флекаїнід в Україні: перспективи застосування для лікування передсердних і шлуночкових аритмій

О.Й. Жарінов 17

Гиполипидемическая терапия у пациентов высокого кардиоваскулярного риска: код успеха

А.В. Курята 24-25

РЕВМАТОЛОГІЯ

Терапия глюкокортикоидами в вопросах и ответах

С.А. Триполка 5-6

Європейська протиревматична ліга святкує 70-річчя: основні етапи розвитку

В.М. Коваленко, І.Ю. Головач, О.Б. Яременко та ін. 18-20

Фармакоэкономическая эффективность и безопасность иммунобиологической терапии в ревматологии

О.Б. Яременко 22-23

Феномен Рейно, дигитальные язвы и критическая ишемия при системной склеродермии: современные взгляды на проблему и менеджмент

И.Ю. Головач, Т.М. Чипко 39-41

КАРДІОХІРУРГІЯ

III Щорічна науково-практична конференція «Актуальні питання кардіології та кардіохірургії»

Б.М. Тодуров, І.Ю. Мокрик, А.В. Габрієлян та ін. 12-13

Европейская кардиохирургия в Украине: операция «Бенаки» на клапане аорты освоена специалистами института Шалимова

А.В. Габриелян, Я. Бенедик 44-45

Ксарелто® РИВАРОКСАБАН

BAYER

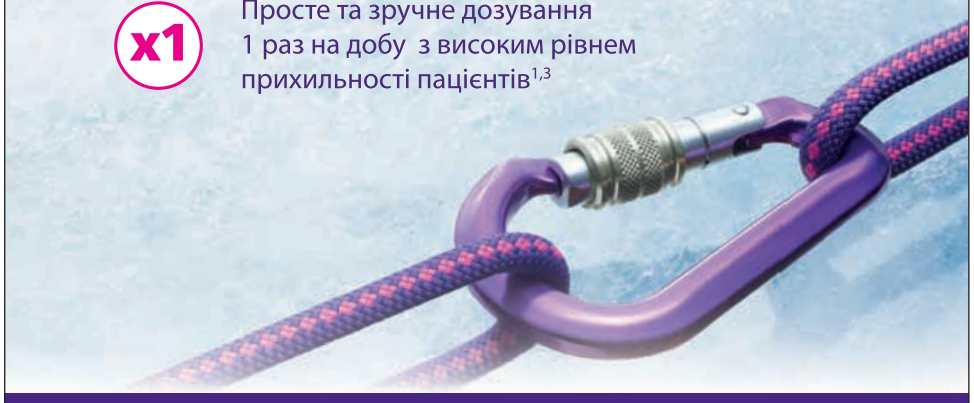
Довіра, заснована на доказах та досвіді*, у реальній клінічній практиці в профілактиці ішемічного інсульта у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь[1-3]

Доведений профіль ефективності у профілактиці інсульту та системної емболії при вдвічі меншому ризику фатальних кровотеч порівняно із варфарином[1]

Єдиний НОАК з проспективно дослідженою, спеціальною дозою для пацієнтів із порушенням функції нирок*[a,4]

x1

Просте та зручне дозування 1 раз на добу з високим рівнем прихильності пацієнтів[1,3]



Інформація про лікарський засіб, призначена для публікації в спеціалізованих виданнях з медичної тематики для лікарів терапевтів, кардіологів та хірургів.

Ксарелто®: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг або 20 мг. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 15 мг ривароксабану; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20 мг ривароксабану;
Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати в ТОВ «БАЙЄР».
Показання: Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь та одним чи кількома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і профілактика рецидиву ТГВ та ТЕЛА у дорослих.
Протипоказання: Підвищена чутливість до ривароксабану або до будь-яких допоміжних речовин препарату. Клінічно значуща активна кровотеча. Ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч, до яких належать наявні на даний час або нещодавно діагностовані виразки шлунково-кишкового тракту, злоякісні пухлини з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесена травма головного або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку або очах, нещодавній внутрішньочерепний крововилив, варикозне розширення вен стравоходу (виявлене чи підозрюване), артеріовенозні мальформації, аневризма судин або значні за розміром внутрішньоспінальні або внутрішньоцеребральні судинні аномалії. Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, зокрема з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, дальтепарин і т.п.), похідними гепарину (фондапаринукс і т.п.), пероральними антикоагулянтами (варфарин, апіксабан, дабігатран і т.п.), окрім специфічних обставин переходу на альтернативну антикоагулянтну терапію або коли нефракційований гепарин призначається у дозах, необхідних для функціонування відкритого катетера центральних вен або артерій. Захворювання печінки, які асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотечі, у тому числі цироз печінки класу В та С (за класифікацією Чайлда-П'ю). Діти віком до 18 років. Період вагітності або годування груддю.
Спосіб застосування та дози: Застосування у пацієнтів, які проходять процедуру кардіоверсії. Дозволяється розпочинати або продовжувати застосування Ксарелто® у пацієнтів, які можуть потребувати кардіоверсії. Детальна інформація щодо способу застосування та дозування міститься в інструкції для медичного застосування препарату.
Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: часті (частота від ≥1/100 до ≤1/10) – анемія (включаючи відповідні лабораторні параметри), запаморочення, головний біль, очний крововилив (включаючи крововилив у кон'юнктиву), артеріальна гіпотензія, гематома, носова кровотеча, кровохаркання, кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі (включаючи ректальну кровотечу), біль у шлунково-кишковому тракті та животі, диспепсія, нудота, запор, діарея, блювання, свербіж (включаючи нечасті випадки генералізованого свербежу), висипання, екхімоз, шкірний та підшкірний крововиливи, біль у кінцівках, урогенітальні кровотечі (включаючи гематурію і менорагію), порушення функції нирок (включаючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові), гарячка, периферичний набряк, загальне погіршення самопочуття та зниження активності (включаючи втомлюваність та астенію), підвищення рівня трансаміназ, постпроцедурна кровотеча (включаючи післяопераційну анемію та кровотечу з ран), синці, секреція з рани. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Дата останнього перегляду інструкції** – 15. 07. 2015. **Відпускається за рецептом.**

* Під виразом «докази та досвід» маються на увазі результати досліджень ROCKET AF та XANTUS
[a] У дослідженні ROCKET AF для пацієнтів із помірною нирковою недостатністю середнього ступеня (КлКр 30-49 мл/хв) доза Ксарелто® становила 15 мг.
Література:
1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 2. Tamayo et al: Bleeding in rivaroxaban users with AF Clin. Cardiol. 38, 2, 63–68 (2015). 3. A. John Camm et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation, European Heart Journal 2015, doi: 10.1093; 4. Keith A.A. Fox, Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment, European Heart Journal (2011) 32, 2387–2394

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

III Щорічна науково-практична конференція «Актуальні питання кардіології та кардіохірургії»

27 квітня в м. Києві відбулася III Щорічна науково-практична конференція «Актуальні питання кардіології та кардіохірургії», організаторами якої виступили ДУ «Інститут серця МОЗ України», кафедри кардіохірургії, рентгенендоваскулярних та екстракорпоральних технологій, функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. У роботі конференції взяли участь понад 150 лікарів-кардіологів, терапевтів, кардіохірургів, реаніматологів, анестезіологів, лікарів функціональної діагностики з різних регіонів України. Програма заходу традиційно була мультидисциплінарною та насиченою, включала доповіді провідних фахівців, у яких відобразилися зміни підходів до діагностики й лікування серцево-судинної патології та коморбідних станів, сучасні тенденції впровадження інвазивних методів лікування, останні практичні настанови експертних товариств.



Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Функціональна діагностика», завідувач кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Олег Йосипович Жарінов розглянув сучасні тенденції оптимізації лікування хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС). Вони пов'язані насамперед із розширенням показань до реваскуляризації міокарда, яка дає шанси пацієнтам і на покращення прогнозу, і на поліпшення якості життя. Тому доповідач приділив особливу увагу критеріям відбору кандидатів на аортокоронарне шунтування (АКШ) або черезшкірні коронарні втручання (ЧКВ).

Нещодавно був опублікований звіт американських експертних асоціацій, у якому наведено переглянуті та узагальнені критерії прийняття рішень про застосування інвазивних методів лікування ІХС (M.R. Patel, J.H. Calhoon, G.J. Dehmer et al. JACC. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.001). Результати хірургічного лікування значною мірою залежать від кількості й локалізації уражень коронарних артерій. Чим більше судин залучено й чим проксимальнішим є критичний стеноз, тим кращі віддалені результати виживання пацієнтів порівняно з консервативною стратегією й тим вищим є клас рекомендації проведення АКШ або ЧКВ. Переваги інвазивних методів над оптимальною медикаментозною терапією ІХС переконливо доведено при ураженні проксимального відділу передньої низхідної гілки лівої коронарної артерії (ЛКА). Натомість при односудинному ураженні без залучення проксимального відділу ЛКА інвазивне лікування взагалі не рекомендовано. Загалом клас рекомендацій для АКШ при всіх типах уражень коронарного русла є вищим, аніж для ЧКВ.

На результати реваскуляризації також впливає наявність супутніх захворювань. За даними дослідження FREEDOM, АКШ у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) забезпечує кращі результати, ніж ЧКВ зі встановленням покритих стентів. Дослідження STICH виявило особливі переваги реваскуляризації у хворих зі значною ішемічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ). Ці пацієнти мали середню фракцію викиду (ФВ) 27%, із них 3/4 перенесли інфаркт міокарда, в усіх було принаймні двосудинне ураження. Результати після АКШ порівнювали з результатами сучасної медикаментозної терапії, яка включала бета-блокатори, інгібітори ренін-ангіотензинової системи, антиагреганти, статини. Минулого року було опубліковано результати 10-річного спостереження за учасниками дослідження, які підтвердили перевагу АКШ за впливом на загальну й серцево-судинну смертність. Важко уявити, що пацієнти з вихідною ФВ ЛШ 20-27% могли би прожити 10 років без реваскуляризації. Тому доцільність реваскуляризації міокарда у хворих на ІХС та серцеву недостатність, яким вона показана за результатами коронарної ангіографії, більше не обговорюють.

Коментуючи успіхи інвазивного лікування ІХС, досягнуті в Інституті серця МОЗ України, професор О.Й. Жарінов зазначив, що наразі в клініці фактично немає нижньої межі ФВ ЛШ, при якій хірурги відмовляються від АКШ або стентування. Накопичено значний досвід операцій навіть у хворих із показником <20%. Доповідач окреслив типовий портрет пацієнта, якого направляють на реваскуляризацію. Це переважно чоловіки зі зниженою ФВ, надмірною масою тіла, кожен другий – із ЦД і атеросклерозом периферичних артерій, кожен п'ятий – із фібриляцією передсердь (ФП). В історіях хвороби до направлення на високоспеціалізований етап медичної допомоги звертає на себе увагу недостатнє використання потенціалу медикаментозної терапії ІХС – статинів, інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту, бета-блокаторів.

У другій частині лекції професор О.Й. Жарінов прокоментував можливості сучасної антиішемічної терапії, зокрема в пацієнтів із рефрактерною стенокардією. Доповідач наголосив, що термін «рефрактерна ІХС» правомірний лише стосовно пацієнтів, які перенесли реваскуляризацію, але залишаються симптомними й мають високу частоту нападів стенокардії. Для покращення якості життя у них може бути застосовано весь арсенал антиангінальних засобів – як гемодинамічної (бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, івабрадин, пролонговані нітрати), так і цитопротекторної дії (триметазидин, ранолазин). Проте всі вони мають свої особливості, протипоказання та пріоритети застосування залежно від показників гемодинаміки й коморбідних станів. У переліку препаратів другого ряду лектор звернув увагу на ранолазин – єдиний цитопротекторний засіб, який включено до європейських та американських рекомендацій із лікування стабільної ІХС.

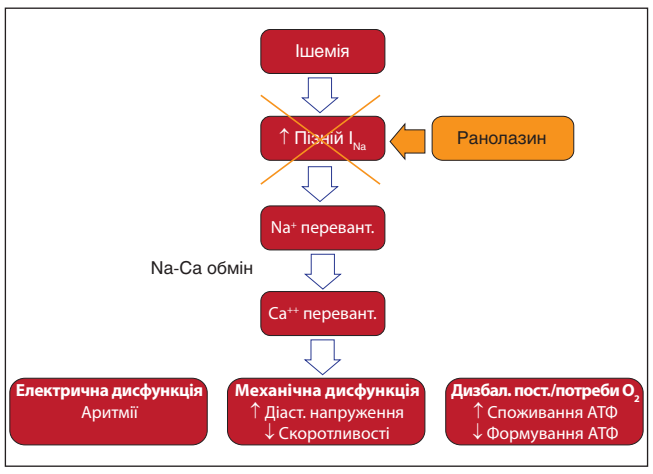


Рис. 1. Механізм дії та ефекти ранолазину

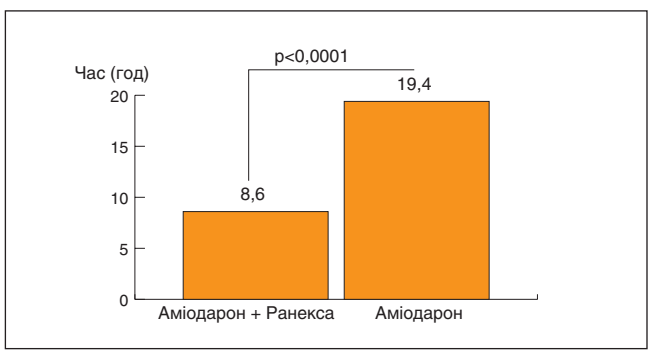


Рис. 2. Комбінована терапія аміодароном і ранолазином швидше відновлює синусовий ритм у пацієнтів із пароксизмальною ФП

Механізм дії ранолазину полягає в блокуванні пізнього натрієвого потоку, що перешкоджає перевантаженню кардіоміоцитів кальцієм і зумовлює низку сприятливих ефектів, у тому числі антиаритмічний (рис. 1).

В Україні оригінальний ранолазин зареєстровано під назвою Ранекса. Його антиангінальну ефективність підтверджено результатами низки контрольованих досліджень у різних популяціях пацієнтів: зі стабільною стенокардією (дослідження MARISA, CARISA), з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST (MERLIN-TIMI 36), із хронічною ІХС на тлі ЦД (TERISA). Метааналіз продемонстрував, що ефективність ранолазину є навіть вищою в пацієнтів, які перенесли ЧКВ і залишилися симптомними. Тобто після реваскуляризації міокарда є більше підстав застосовувати цитопротекторну терапію, оскільки з'являється додатковий субстрат для дії препарату (B. Scirica et al., 2012).

Найбільш переконливо доведена антиішемічна дія ранолазину в пацієнтів із супутнім ЦД. За даними дослідження MERLIN-TIMI 36, терапія ранолазином знижувала частоту рецидивів ішемії порівняно з плацебо на 25% ($p<0,008$) у підгрупі пацієнтів із ЦД, тоді як у загальній когорті аналогічний показник становив 13% ($p<0,03$). Цікавим виявився факт позитивного впливу ранолазину на показник глікованого гемоглобіну в цієї популяції хворих (D.A. Morrow, B.M. Scirica et al., 2009).

Як антиаритмічний засіб ранолазин увійшов до рекомендацій Європейського товариства кардіологів із лікування шлуночкових аритмій і профілактики раптової серцевої смерті (2015). У добовій дозі від 750 до 2000 мг він показаний при 3 типі синдрому подовженого інтервалу QT.

2015 року в рамках наукової сесії Американської асоціації серця доповідали результати дослідження, в якому терапія ранолазином на 54% зменшувала частоту виникнення післяопераційних порушень серцевого ритму при виконанні АКШ (C. Trivedi, L.D. Biase et al., 2015).

Нещодавно опубліковано дані про те, що ранолазин підсилює антиаритмічний ефект аміодарону при спробах відновлення синусового ритму в пацієнтів із ФП (N. Tsanaxidis et al., 2017). У дослідження включили 173 пацієнти з пароксизмом ФП, який виник у межах 48 год. Аміодарон застосовували в дозі 5 мг/кг внутрішньовенно протягом 1 год, потім по 50 мг/год. Ранексу призначали в дозі 1000 мг на добу. Додавання Ранекси істотно й достовірно зменшувало час до відновлення синусового ритму порівняно з групою пацієнтів, у яких для кардіоверсії застосовували лише аміодарон (рис. 2).

Вибір антиішемічної терапії завжди залежить від супутніх захворювань і станів. Найбільші труднощі викликають пацієнти, які погано переносять традиційні гемодинамічні засоби (бета-блокатори та блокатори кальцієвих каналів) через їхні побічні ефекти чи небажану гіпотензивну дію. Перевагою ранолазину є можливість безпечного застосовування в пацієнтів з артеріальною гіпотензією та брадикардією. За наявності ФП він має додаткову перевагу для контролю ритму, а також довів ефективність у хворих із супутнім ЦД.

Отже, можна виділити пріоритетні групи пацієнтів з ІХС для застосування ранолазину:

– із поганою переносимістю чи протипоказаннями до призначення препаратів гемодинамічної дії;

– з ІХС на тлі ЦД;

– із рефрактерною стенокардією після неповної реваскуляризації;

– із пароксизмальною ФП.

Підготував ***Дмитро Молчанов***

ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ

VII Научнопрактическая конференция Ассоциации аритмологов Украины

В.Н. Коваленко, О.С. Сычев, В.И. Целуйко 27

Етацизин у сучасній практиці лікування серцевих аритмій

О.М. Романова, В.П. Іванов, М.В. Гребеник 28-29

Особливості інтерпретації електрокардіограми у спортсменів: Сієтлські критерії

О.Й. Жарінов, С.І. Корчака 32-33

Метаболическая память как общий патогенетический механизм артериальной гипертензии и атеросклероза

Е.А. Коваль 35

Эндотелийзависимые механизмы аритмогенеза при ИБС: роль дефицита L-аргинина

В.Ю. Жаринова 43

Альтернативные возможности защиты миокарда и профилактики прогрессирования сердечной недостаточности

А.Н. Пархоменко 47

Доступность кардиометаболической терапии как фактор успеха в контроле над стенокардией 51

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

К вопросу о лечении расстройств вегетативной нервной системы

А.Н. Беловол, И.И. Князькова 36-38

Сімейна медицина в Україні та у Європі: досягнення, проблеми і перспективи

Л. Ф. Матюха, О. Г. Шекера, Н. В. Пучкова та ін. 48-49

Кардіотоксичність протипухлинних препаратів: епідеміологія, діагностика, клінічний моніторинг і профілактика

С.М. Кожухов, О.А. Яринкіна, Н.В. Довганич 52-54

ДІАЛОГ ІЗ ЗАКОНОДАВЦЕМ

Проект Закону України «Про первинну медичну допомогу на засадах сімейної медицини»: роз'яснення експерта

І.В. Сисоєнко 21

ДО ОБГОВОРЕННЯ МЕДИЧНОЇ СПІЛЬНОТИ

Урядовий вісник: про проблеми та шляхи їх вирішення

І.Б. Стефанюк, Р.Р. Ілик, І.М. Шурма та ін. 26





III Щорічна науково-практична конференція «Актуальні питання кардіології та кардіохірургії»

У рамках пленарного засідання конференції обговорювали інноваційні методи хірургічного лікування аортальних вад серця, такі як операція Озакі, ультразвукова декальцинація, транскатетерна імплантація аортального клапана (АК). Поширеність патології АК становить близько 2% серед населення віком старше 65 років. Основними причинами є дегенеративна кальцифікація та проліферативно-запальні зміни стулок клапана. Крім того, 1-2% населення є носіями вродженої вади – двостулкового АК, що стає додатковим фактором формування набутих вад. При виразному стенозі АК і градієнті систолічного тиску на ньому >40 мм рт. ст. абсолютно показане хірургічне лікування. Без втручання смертність серед пацієнтів зі значним стенозом АК сягає 50% протягом 2 років і 80% протягом 5 років.



Генеральний директор ДУ «Інститут серця МОЗ України», завідувач кафедри кардіохірургії, рентгенендоваскулярних і екстракорпоральних технологій Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, професор Борис Михайлович Тодуров розповів про можливості хірургічної техніки ультразвукової декальцинації при критичному стенозі АК. Як зазначив доповідач, втручання з реконструкції АК доцільно виконувати навіть у задавнених випадках, оскільки вони забезпечують покращення прогнозу та якості життя. Однією з методик, які застосовують для відновлення функції стулок АК, коли протипоказано чи не можливе його протезування, є ультразвукова декальцинація, тобто видалення кальцифікатів. В Інституті серця прооперовано 70 хворих похилого та старечого віку (60-74 роки та старше 75 років) із вузьким коренем аорти (<20 мм) або іншими причинами, які унеможливлювали імплантацію протезів АК адекватних розмірів. Застосування методики протипоказано у хворих із ревматичним стенозом АК, інфекційним його ураженням і двостулковим АК. Ефективність декальцинації контролювали методами черезстравохідної ехокардіографії та комп'ютерної томографії серця. У перший місяць після втручання, до ендотелізації декальцинованих стулок пацієнтам призначають варфарин. У подальшому антикоагулянти не потрібні, і це є перевагою методики, оскільки підвищує якість життя й знижує ризик ускладнень.

В усіх випадках було досягнуто повне звільнення АК від кальцієвих відкладень із відновленням рухливості стулок. Максимальний градієнт систолічного тиску на клапані після операції становив у середньому 24,1±9 мм рт. ст. (фізіологічна норма – до 30 мм рт. ст.). При вихідних 80-90 мм рт. ст. такий результат лікування значно покращує якість життя й прогноз пацієнтів. Середній час штучного кровообігу становив 138±55 хв. Процедура декальцинації триває близько 20 хв. Загальна тривалість операції зумовлена тим, що в більшості хворих паралельно виконували інші втручання, зокрема в кожного другого – аортокоронарне шунтування (АКШ) з приводу ішемічної хвороби серця (ІХС). Середня тривалість перебування у відділенні реанімації становила 3,2±2 дні, середня тривалість госпіталізації – 19,3±7 днів. При спостереженні пацієнтів протягом 2 років не виявлено віддалених ускладнень.



Завідувач відділення набутих вад серця ДУ «Інститут серця МОЗ України», кандидат медичних наук Ігор Юрійович Мокрик доповів про результати впровадження нового методу хірургічного лікування набутих вад АК – операції Озакі. Традиційний підхід до хірургічного лікування аортального стенозу – протезування АК, для чого застосовують механічні (переважно в молодих осіб) або біологічні протези (переважно в осіб старше 65 років). Вікові відмінності вибору продиктовані результатами низки контрольованих клінічних досліджень, які показали, що в молодих осіб вища потреба в повторних втручаннях після імплантації біопротезів, а в пацієнтів похилого віку вищий ризик кровотеч у результаті тривалого прийому антикоагулянтів після імплантації механічних клапанів.

Поки тривають пошуки оптимального біологічного протеза, інновацією в хірургії АК стала операція реконструкції стулок АК (неокуспідизація) клаптями з аутоперикарда, запропонована професором Шигеюкі Озакі (Японія). Популярність цієї операції щороку зростає: наразі її виконують у 20 центрах Японії та ще в 30 по всьому світу. Опубліковано дані про близько 1500 успішних операцій із показником свободи від повторних втручань 96,8%. Перші пацієнти, прооперовані в Японії у 2007-2008 роках, досі не потребували повторних операцій.

Техніка операції включає багато інноваційних моментів. Це застосування спеціально виготовлених «сайзерів» – лекал, завдяки яким досягається точне відтворення форми нативних стулок, обробка клаптів перикарда глютаральдегідом, унаслідок чого новосформовані стулки набувають високої щільності. Важливо, що методика підходить і для пацієнтів із двостулковим АК. У результаті утворюється максимально подібний до нативного АК із матеріалу, який не викликає імунної реакції, завжди є в наявності й не потребує додаткових коштів. Зберігається фізіологічна біомеханіка вихідного тракту лівого шлуночка, що неможливо в разі імплантації каркасних біоклапанів, а тим більше механічних протезів. Підвищена порівняно з нативним АК лінія змикання стулок запобігає недостатності клапана, навіть якщо в майбутньому виникає їх ретракція. Вважається, що після операції Озакі пацієнти не потребують антикоагуляції, хоча згідно з даними останніх публікацій призначається варфарин на перші 1-3 міс для запобігання утворенню фібринного нальоту на стулках.

Із грудня 2016 по 26 квітня 2017 року в Інституті серця виконано 14 операцій Озакі. Середній вік хворих – 67,5 року, найстаршому пацієнту було 82 роки. Двостулковий АК мали 13% пацієнтів. Максимальний градієнт тиску на АК перед операцією становив 97 мм рт. ст., середній – 60 мм рт. ст. У частини хворих виконували супутні операції: АКШ – у 4, пластика мітрального клапана – у 2, пластика тристулкового клапана – у 1 випадку. Середній час перетискання аорти становив 81 хв, що досить небагато, враховуючи супутні втручання на коронарних судинах і клапанах. Час до екстубації становив 3 год, що свідчить про стабільність гемодинаміки. Пацієнти перебували у відділенні реанімації в середньому 3 дні. Максимальний градієнт тиску на АК після операції – 14 мм рт. ст. (фізіологічна норма). Максимальний термін спостереження пацієнтів поки що становить 4 міс.

На підставі даних літератури та власного досвіду зроблено такі висновки:

– операцію Озакі можна вважати альтернативою заміні АК у пацієнтів старше 60 років, хоча вона може виконуватися й у молодших пацієнтів у разі отримання інформованої згоди (більш високий ризик повторного втручання);

– операція Озакі забезпечує високу якість життя без прийому антикоагулянтів і загрози кровотеч. Це найбільш природна з усіх наявних модель реконструкції АК. Але для визначення її перспектив потрібні порівняльні дослідження з традиційними методиками.

Коментуючи переваги методики Озакі, Б.М. Тодуров додав, що наразі активно розвивається методика TAVI – транскатетерне протезування АК. Після операції Озакі виконати це втручання набагато простіше, ніж після біопротезування, тому що не заважає каркас протеза й зберігається нативне фіброзне кільце клапана. Тому в майбутньому, при впровадженні TAVI та зниженні вартості цієї процедури можливе розширення показань до виконання операції Озакі, в тому числі зменшення віку пацієнтів із розрахунку на те, що через 5-7 років їм можна буде виконувати TAVI. Перевагою операції Озакі є життя без антикоагулянтів, що особливо важливо, наприклад, для молодих жінок, які планують вагітність.



Завідувач відділу трансплантації та хірургії серця Національного інституту хірургії та трансплантології (НІХТ) ім. О.О. Шалімова НАМН України, кандидат медичних наук, кардіохірург вищої категорії Артур Володимирович Габрієлян поділився першим досвідом виконання операції Озакі в модифікації Бенедіка. Кардіохірург Jaroslav Benedik із Західнонімецького центру серцево-судинної хірургії (м. Ессен, Німеччина) 2015 року запропонував модифіковану техніку операції Озакі. Він розробив набори гнучких сайзерів із нітинолу для тристулкових і двостулкових АК, а також спеціальний пінцет, який полегшує формування стулок АК. Завдяки дещо відмінній методиці вимірювань вирішено проблему неоднакових розмірів стулок АК, що характерно для більшості пацієнтів. Для формування стулок, як і при операції Озакі, використовується аутоперикард, а якщо це неможливо (великий дефект або перикардит) – спеціальний біокаркасний матеріал. За результатами спостереження прооперованих пацієнтів, методики Озакі та Бенедіка забезпечують зіставну ефективність і сприятливі віддалені наслідки без потреби в повторних втручаннях у 98% випадків.

Перша модифікована операція Озакі в НІХТ ім. О.О. Шалімова виконана 20 травня 2016 року. Наразі виконано 7 таких операцій, з яких 6 комбінувалися з іншими втручаннями – протезуванням висхідної аорти, АКШ. Вік хворих становив від 47 до 77 років. В усіх випадках отримано позитивні післяопераційний і віддалений результати.



Серцево-судинний хірург Інституту серця МОЗ України, кандидат медичних наук Віталій Богданович Демянчук розповів про ще одну перспективну методику лікування вад АК. Як уже зазначалося, аортальний стеноз спричиняє високу летальність за відсутності хірургічного лікування. На сьогодні запропоновано кілька методик заміни та пластики АК із використанням різних протезів і матеріалів. Проте частота відмов у оперативному лікуванні, за даними різних кардіохірургічних центрів світу, сягає 42,2%. Здебільшого операцій із заміни АК потребують особи старечого віку. Вікові дегенеративні зміни та кальциноз клапана є головними причинами аортального стенозу. Але пацієнти старше 60 років, як правило, є носіями інших супутніх захворювань, часто декомпенсованих, які унеможливлюють кардіохірургічне втручання. За даними великого епідеміологічного дослідження Euro Heart Survey, у Європі 31,8% пацієнтів з аортальним стенозом не оперуються через тяжкість супутньої патології.

Як альтернатива відкритим втручанням була запропонована транскатетерна імплантація клапанного протеза, який конструктивно подібний до судинних стентів. Методика має дві назви в англомовних джерелах – TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) або TAVR (Transcatheter Aortic Valve Replacement). Історія цієї технології пов'язана з ім'ям французького інтервенційного кардіолога Алана Кріб'є (Alain Cribier), який 16 квітня 2002 року вперше виконав транскатетерну заміну АК пацієнту з аортальним стенозом. У Європі ця методика набула великої популярності, і на сьогодні близько 20% операцій із заміни АК виконуються транскатетерним способом. Широкому впровадженню TAVI сприяли результати досліджень PARTNER і PARTNER II, у яких було доведено високу ефективність і безпечність методики.

У дослідження PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) включали хворих із тяжким симптомним стенозом АК, яким традиційна операція була протипоказана через супутні захворювання (когорта А), а також пацієнтів високого хірургічного ризику (когорта В). У контрольній групі когорти А стандартна консервативна терапія майже не вплинула на перебіг захворювання, і наприкінці першого року смертність становила 50,7%. Натомість у групі хворих, яким було виконано TAVI, смертність істотно зменшилася. Щодо когорти В, то за показниками безпосередніх (до 30 днів) і віддалених (до 1 року) результатів групи TAVI та відкритої хірургії не мали статистично значущих відмінностей, тобто було підтверджено ефективність і безпечність TAVI як альтернативної процедури.

Згодом транскатетерна система була вдосконалена, й у дослідженні PARTNER II її другу генерацію випробовували вже в пацієнтів категорії середнього хірургічного ризику. Результати хірургічної та транскатетерної заміни клапана були зіставними за первинною кінцевою точкою безпеки (смерть або інвалідизуючий інсульт протягом 2 років після втручання), а також за функціональним результатом і впливом на симптоматику аортального стенозу. За результатами дослідження у травні 2016 року Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) схвалило TAVI як метод лікування для пацієнтів середнього ризику. Еволюція технології триває й досі: розширюється діапазон розмірів клапанних протезів, зменшується діаметр катетера, через який уводиться пристрій. Є всі підстави очікувати подальшого розширення показань, і цілком можливо, що в майбутньому вдосконалена технологія TAVI повністю замінить хірургічні втручання на АК.

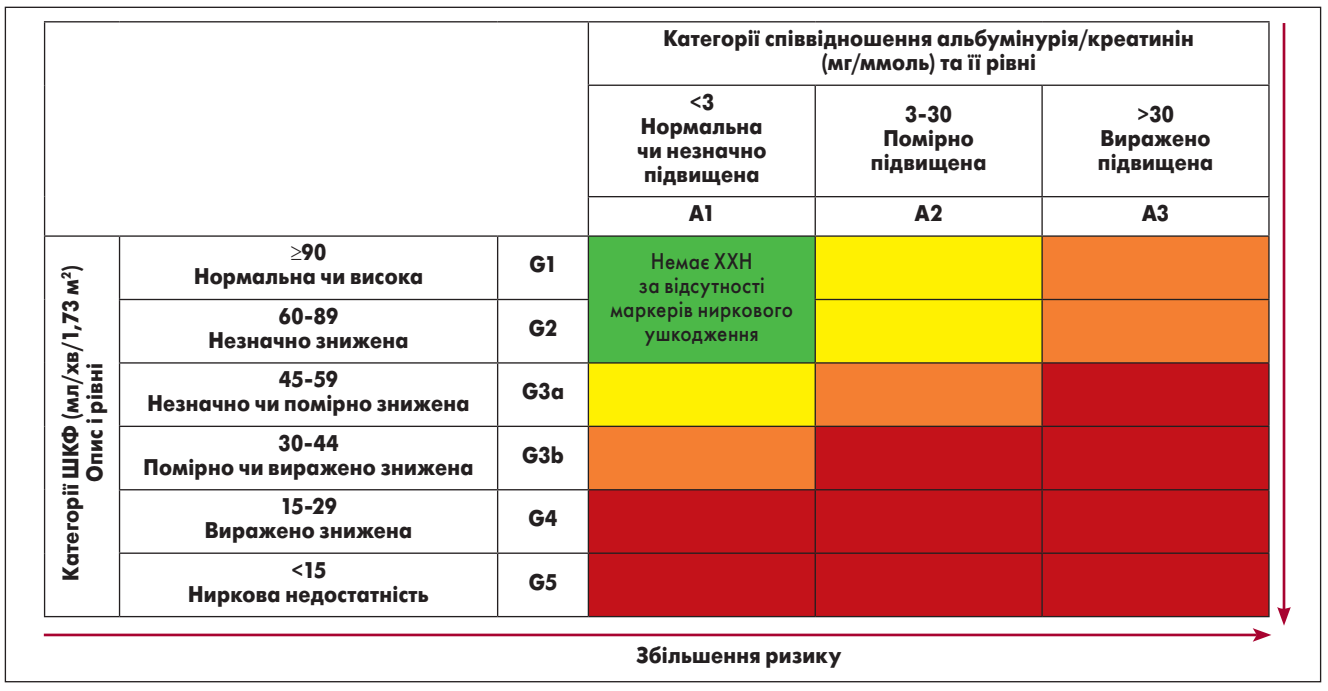


Рис. Класифікація ХХН за рівнем ШКФ і співвідношенням альбумінурія/креатинін та її зв'язок із ризиком несприятливих наслідків



Завідувач кафедри нефрології і нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика, професор Дмитро Дмитрович Іванов розглянув сучасні аспекти вибору антигіпертензивних препаратів для лікування пацієнтів із метаболічним синдромом (МС), цукровим діабетом (ЦД) і хронічною хворобою нирок (ХХН). Коморбідність артеріальної гіпертензії (АГ), МС або ЦД 2 типу та ХХН трапляється досить часто, що зумовлено спільністю ланок патогенезу. Поява альбумінурії при МС та ЦД завжди вказує на ендотеліальну дисфункцію й ураження нирок. Сучасна класифікація ХХН ґрунтується на визначенні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і співвідношення альбумінурія / рівень креатиніну плазми. За цими двома критеріями можна прогнозувати відновлення чи необоротне зниження функції нирок (рис.). Фахівець нагадав, що єдиною формулою для розрахунку ШКФ, яку з 2009 року застосовують у Європі, є формула GFR-EPI.

Головна умова зниження частоти ускладнень, смертності та гальмування втрати функції нирок – це підтримка артеріального тиску максимально наближеним до оптимальних цифр – 130/80 мм рт. ст. Особливості вибору антигіпертензивної терапії в пацієнтів із МС пов'язані з тим, що одні засоби мають сприятливий метаболічний профіль і чинять нефропротективний вплив, а інші можуть виявитися небезпечними й наближати ниркову недостатність. Зазвичай монотерапії недостатньо для досягнення цільових цифр артеріального тиску в пацієнтів із МС і надлишковою масою тіла, тому стандартом є комбінована терапія. Найчастіше до комбінації включають блокатор ренін-ангіотензинової системи (інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту – ІАПФ або блокатор рецепторів ангіотензину II – БРА) та антагоніст кальцію. Комбінація ІАПФ із БРА не рекомендована Європейським товариством кардіологів, оскільки може погіршувати функцію нирок. Але нефрологи мають досвід безпечного застосування цієї комбінації в пацієнтів із ШКФ >45 мл/хв за умови її регулярного моніторування. Для ІАПФ і БРА доведено ефекти нефропротекції, які посилюються в комбінації, зокрема зменшення альбумінурії, в тому числі в пацієнтів із МС і ЦД. У кардіологічній практиці, як правило, БРА призначають за непереносимості ІАПФ. Гіпотензивна дія БРА залежить від здатності зв'язуватися з рецепторами до ангіотензину II. У своєму класі найвищі показники мають ірбесартан, олмесартан і азилсартан. На думку нефрологів, оптимальним антагоністом кальцію для пацієнтів із МС є лерканідипін, оскільки його судинорозширювальна дія поширюється на дистальну частину артеріального русла, що зумовлює низьку частоту набряків. Прикладом антигіпертензивного засобу зі сприятливим метаболічним профілем є препарат центральної дії моксонідин. Він позитивно впливає на ліпідний профіль, зменшує альбумінурію, тому може бути рекомендований для призначення пацієнтам з АГ і ожирінням як другий компонент антигіпертензивної комбінації з ІАПФ або БРА.

Пріоритетні антигіпертензивні засоби для призначення пацієнтам з ураженням нирок (ХХН) на тлі МС або ЦД можна запам'ятати за акронімом БРІМОНЕЛ: БР(А)І(АПФ)МО(Моксонідин)НЕ(Небіволол)ЛЕ(Лерканідипін). Додатковим показанням до призначення бета-блокатора є наявність у хворого ІХС. Вибір небівололу серед бета-блокаторів обґрунтований найбільшим впливом на жорсткість судин, завдяки чому досягається пропорційне зниження периферичного та центрального артеріального тиску.

Для діуретичної терапії фахівець рекомендував торасемід і ксипамід, які потенціюють ефекти один одного в комбінації. При цьому слід пам'ятати, що різні дози чинять різні ефекти: 10 мг торасеміду на добу – вазодилатаційна та гіпотензивна дія, 40-60 мг на добу – сечогінна дія, 100-200 мг на добу – для протинабрякової терапії в пацієнтів із порушеною функцією нирок.

Доповідач зазначив, що на сьогодні немає даних на підтримку узагальненої рекомендації відмови від споживання солі на популяційному рівні у здорових людей, а також у пацієнтів із захворюваннями нирок. Уживання солі слід обмежувати, оскільки вона сприяє появі набряків і гіпертензії, але для дії діуретиків необхідно підтримувати мінімальний рівень споживання. При рівні натрію в плазмі <130 ммоль/л навіть високі дози петльових діуретиків не дають сечогінного ефекту.

Якщо в пацієнта розвинулася термінальна ниркова недостатність і ШКФ становить <15 мл/хв, ІАПФ або БРА слід відмінити, оскільки ці препарати можуть прискорювати втрату функції нирок. Для антигіпертензивної терапії можна застосовувати всі інші препарати вибору – моксонідин, лерканідипін, небіволол.

Підготував ***Дмитро Молчанов***

Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

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

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Кардиология, ревматология, кардиохирургия»

Фамилия, имя, отчество .....

.....

.....

.....

Специальность, место работы .....

.....

Индекс .....
город .....
село .....
район ..... область .....
улица ..... дом .....
корпус ..... квартира .....
Телефон: дом. .....
раб. .....
моб. .....
E-mail: .....

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медична газета «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 включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись _____

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Кардиология, ревматология, кардиохирургия»? .....

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 «Кардиология, ревматология, кардиохирургия»? .....

На какую тему? .....
.....

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

Роль вариантов генов PCSK9 и HMGCR в риске развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета

Метаанализ 14 клинических исследований (n=112 772), посвященных изучению фармакологических свойств ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) в снижении уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), показало, что варианты гена PCSK9 оказывают такое же влияние на риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета (СД), как и варианты гена 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (HMGCR). Варианты генов PCSK9 и HMGCR были связаны с одинаковой частотой защитных эффектов, ассоциировались со снижением риска развития сердечно-сосудистых событий за счет уменьшения уровня ЛПНП (отношение рисков (ОР) 0,81; 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,74-0,89 для PCSK9 и ОР=0,81; 95% ДИ 0,72-0,90 – для HMGCR). Активность обоих генов также была связана с риском развития СД (ОР=1,11; 95% ДИ 1,04-1,19 для PCSK9; ОР=1,13; 95% ДИ 1,06-1,20 – для HMGCR).

N. Engl. J. Med. 2016; 375: 2144-2153.

Введение метопролола перед реперфузией после инфаркта миокарда существенно снижает объем поражения

Группа испанских ученых под руководством доктора Borja Ibanez провела исследование, посвященное кардиопротективным свойствам метопролола. Результаты показали, что препарат, традиционно применяемый для длительной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы, позволяет также значительно снизить объем некроза при инфаркте миокарда (ИМ).

Тот факт, что при восстановлении перфузии поступающие нейтрофилы приводят к дополнительному поражению тканей, давно известен. Тем не менее обычно он воспринимается как меньшее из двух зол. «При ИМ необходимо как можно быстрее восстановить кровоснабжение сердца. Но, к сожалению, с кровью поступают и нейтрофилы, запускается воспалительный процесс, дополнительно повреждающий сердечную мышцу», – поясняет Borja Ibanez. Если кровоток не будет восстановлен, лишенные кислорода клетки начнут гибнуть, и зона поражения расширится.

Однако, как показало исследование, использование метопролола перед восстановлением кровотока позволяет добиться значительного уменьшения реперфузионной травмы. Также выяснилось, что этот протективный эффект исчезал в экспериментах, проводившихся без нейтрофилов. Это позволило сделать однозначный вывод, что метопролол может напрямую воздействовать на нейтрофилы, препятствуя развитию воспаления.

Механизм реперфузионной травмы основан на взаимодействии нейтрофилов и тромбоцитов: связываясь друг с другом, эти клетки формируют сгустки, которые разносятся восстановленным кровотоком в микроциркуляторное русло. Там они закупоривают просветы капилляров и препятствуют адекватному кровообращению. Локальное повышение концентрации адреналина и других гормонов стресса, наблюдаемое при ишемии, способствует этому процессу. Авторы предполагают, что метопролол, воздействуя на нейтрофилы, каким-то образом препятствует образованию этих комплексов и тем самым предотвращает закупорку капилляров.

«Приоритетом после ИМ все еще остается быстрая реперфузия, но теперь мы знаем, что сердце нужно к ней подготовить при помощи метопролола», – подытожил доктор Ибанез.

https://www.nature.com/articles/ncomms14780

Ассоциация приема антитромботических препаратов с частотой развития субдуральной гематомы

Клиническое исследование случай-контроль с участием 10 010 пациентов в возрасте 20-89 лет (средний возраст 69,2 года; 3462 (34,6%) – женщины) показало увеличение частоты развития субдуральной гематомы с 10,9 случая на 100 тыс. человек в 2000 г. до 19,0 на 100 тыс. человек в 2015 г. (p<0,001), что, по мнению исследователей, связано с применением антитромботической терапии и в первую очередь антагонистов витамина К. 47,3% больных принимали антитромботические препараты. При этом частота развития субдурального кровоизлияния по сравнению с плацебо составила: 26,7% при использовании низких доз аспирина против 22,4% в группе плацебо соответственно (ОР 1,24; 95% ДИ 1,15-1,33); 5,0% при использовании клопидогреля по сравнению с 2,2% в контрольной группе (ОР=1,87; 95% ДИ 1,57-2,24); 1,0% при применении прямых пероральных высокоселективных антикоагулянтов против 0,6% соответственно (ОР=1,73; 95% ДИ 1,31-2,28); 14,3% при приеме антагонистов витамина К по сравнению с 4,9% в группе плацебо соответственно (ОР=3,69; 95% ДИ 3,38-4,03).

Риск развития субдуральной гематомы был наиболее высоким при применении комбинированной схемы с одновременным назначением антагонистов витамина К и антиагрегантов: низкие дозы аспирина + антагонисты витамина К – частота развития гематом составила 3,6% по сравнению с 1,1% в контрольной группе (плацебо) (ОР=4,00; 95% ДИ 3,40-4,70); клопидогрель + антагонисты витамина К – 0,3% случаев субдуральной гематомы против 0,04% в группе плацебо (ОР=7,93; 95% ДИ 4,49-14,02). Также наблюдалось увеличение частоты использования антитромботических препаратов среди населения с 31,0 на 1 тыс. человек в 2000 г. до 76,9 на 1 тыс. человек в 2015 г. (p<0,001). Кроме того, отмечался рост распространенности случаев развития субдуральных гематом при применении лекарственных средств для профилактики венозной тромбоэмболии, при этом наибольшая частота отмечалась среди пациентов пожилого возраста (>75 лет): увеличение с 55,1 до 99,7 случая на 100 тыс. человек (p<0,001).

JAMA. 2017; 317(8): 836-846.

Бета-блокаторы препятствуют развитию нежелательных генетических изменений при сердечной недостаточности

Бета-блокаторы – золотой стандарт в терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Они оказывают терапевтический эффект, замедляя частоту и силу сердечных сокращений. Однако, как показало исследование ученых из Йоркского университета, их лечебное действие основывается не только на изменении параметров работы сердца, но и на прямом действии на экспрессию генов.

Исследователи провели секвенирование генома клеток ткани сердца мышей, у которых был вызван эпизод острой сердечной недостаточности. Выяснилось, что, по сравнению с контрольной группой, у этих животных была повышена активность гена MEF2. Как указывают авторы публикации, ранее было показано, что этот ген играет ключевую роль в регуляции развития сердечной, поперечнополосатой и гладкой мускулатуры. Что немаловажно, этот же ген отвечает и за активацию Т-клеток иммунной системы, а значит, может влиять на развитие воспалительных и иммунных осложнений. Этот ген был не единственным, активность которого ассоциировалась с сердечной недостаточностью: авторы сообщают, что в общей сложности обнаружено 32 генетических изменения.

На втором этапе исследования части животных был проведен четырехнедельный курс лечения бета-блокаторами. По итогам терапии было установлено, что, по сравнению с контрольной группой, у мышей, получавших лекарство, активность всех обнаруженных генов была значительно снижена. Как предполагает автор исследования, профессор John McDermott, этим может объясняться высокая эффективность бета-блокаторов в профилактике сердечно-сосудистых событий. «Подавление экспрессии патологических генов бета-блокаторами каким-то образом приводит к кардиопротективному эффекту, но как именно работают отдельные гены, нам еще предстоит понять», – прокомментировал он.

Tobin S., Hashemi S., Dadson K. et al. Heart Failure and MEF2 Transcriptome Dynamics in Response to β-Blockers. Scientific Reports 7, Article number: 4476 (2017).

Ромосозумаб – новое лекарственное средство для лечения остеопороза в постменопаузе

Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с участием 7180 женщин в постменопаузе, в котором изучалась эффективность и безопасность применения подкожных инъекций ромосозумаба в дозе 210 мг ежемесячно в течение 12 мес с последующей терапией деносумабом в течение 12 мес в дозе 60 мг, вводимого подкожно каждые 6 мес, показало снижение риска переломов позвоночника. Ромосозумаб – моноклональное антитело, которое связывает склеростин, увеличивая образование костной ткани и уменьшая резорбцию кости. Через 12 мес наблюдения новые переломы позвонков отмечались у 16 из 3321 пациента (0,5%) в группе ромосозумаба по сравнению с 59 из 3322 (1,8%) в группе плацебо, что составляет снижение риска на 73% (p<0,001). Клинические переломы были зафиксированы у 58 из 3589 больных (1,6%) в группе ромосозумаба по сравнению с 90 из 3591 (2,5%) в контрольной группе – уменьшение риска на 36% (p=0,008). Невертебральные переломы имели место в 56 (1,6%) случаях в группе ромосозумаба и в 75 (2,1%) в группе плацебо (p=0,10). Через 24 мес наблюдения темпы переломов позвоночника были значительно ниже у пациентов, получавших ромосозумаб, чем в группе плацебо, после того, как каждая группа перешла на прием деносумаб: 0,6% (у 21 из 3325 пациентов) в группе ромосозумаба против 2,5% (у 84 из 3327) в группе плацебо – снижение риска на 75% (p<0,001). Частота развития побочных эффектов, в том числе случаи гиперостоза, сердечно-сосудистых событий, остеоартрита и злокачественных новообразований, была сопоставимой в исследуемых группах.

N. Engl. J. Med. 2016; 375: 1532-1543.

Семаглутид в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа

Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование (n=3297) по изучению влияния семаглутида на сердечно-сосудистую систему больных с СД 2 типа показал снижение частоты сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или нефатального инсульта среди пациентов, получавших семаглутид, по сравнению с плацебо. При назначении семаглутида (0,5 или 1,0 мг) 1 р/нед в течение 104 нед зафиксировано 108 летальных исходов среди 1648 (6,6%) пациентов, получавших семаглутид, и 146 среди 1649 (8,9%) участников группы плацебо (ОР 0,74; 95% ДИ 0,58-0,95; p<0,001). Нефатальный ИМ зарегистрирован у 2,9% пациентов, получавших семаглутид, и у 3,9% (ОР=0,74; 95% ДИ 0,51-1,08; p=0,12) в группе плацебо; развитие нефатального инсульта наблюдалось в 1,6 и 2,7% случаев соответственно (ОР=0,61; 95% ДИ 0,38-0,99; p=0,04). Показатели смертности от сердечно-сосудистых причин были сопоставимыми в обеих группах и статистически значимых различий не имели. Частота появления новой или ухудшение уже имеющейся нефропатии была ниже в группе назначения семаглутида, однако отмечалось повышение риска осложнений диабетической ретинопатии (кровоизлияние в стекловидное тело, слепота или состояния, требующие лечения интравитреальным агентом или проведения коагуляции) (ОР=1,76; 95% ДИ 1,11-2,78; p=0,02).

N. Engl. J. Med. 2016; 375: 1834-1844.

Применение статинов увеличивает риск развития опоясывающего лишая

Применение препаратов, снижающих уровень липидов в крови, а именно статинов, может увеличивать риск развития опоясывающего лишая (ОЛ) у пациентов. К такому выводу пришли английские ученые в ходе проведения клинического исследования случай-контроль с участием 144 959 взрослых больных с ОЛ, обращавшихся в клинику за медицинской помощью в период с 2000 по 2011 год. Результаты исследования опубликованы в Британском журнале дерматологии. При проведении сравнительного анализа испытуемых с контрольной группой, в которую входили 549 336 пациентов, никогда не получавших статины, ученые установили, что гиполипидемические лекарственные средства увеличивают риск возникновения ОЛ при приеме в высоких дозах в 1,27, в средних – в 1,16 и в низких – в 1,14 раза. Механизмы, за счет которых статины могут повышать риск развития ОЛ, остаются неизвестными.

https://www.mdedge.com

М.С. Сороківський, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр

International Research Interdisciplinary School – практикум для молодих науковців



М.С. Сороківський

У м. Жовква, що неподалік від Львова, 8-13 травня 2017 року вперше в Україні відбулася Міжнародна дослідницька міждисциплінарна школа для молодих учених, що працюють у сфері біомедичних наук. Програма цієї школи ґрунтується на Дослідницькому практикумі, розробленому в Duke University, США. Ініціатива проведення International Research Interdisciplinary School (IRIS) започаткована американським Journal of Electrocardiology у 2006 році й підтримана низкою європейських національних і міжнародних журналів. Основною метою наукової школи було розвинути в її учасників уміння планувати й проводити наукові проекти в біомедичних дисциплінах: медицині, фізіології, охороні здоров'я, біофізиці, біоінженерії, комп'ютерних науках.

У школі беруть участь 15-20 учасників, які працюють у різних галузях медичної науки чи практичної медицини. Ступінь досвіду в проведенні наукової роботи не має особливого значення. Участь у такій науковій школі неодмінно буде корисною як для студентів старших курсів, так і для людей із тривалим досвідом наукової роботи й науковим ступенем. Концепція школи полягає в тому, що молодим науковцям протягом чотирьох робочих днів потрібно покроково розробити проект наукового дослідження. За їхньою працею стежать досвідчені ментори, що мають великий досвід дослідної й наукової роботи, які допомагають виправити недоліки та зробити ці наукові проекти якнайбільш реалістичними. Умовами проведення наукової школи передбачено поділ на чотири групи по 4-5 учасників у кожній. Групи формуються так, що до них мають входити учасники з різних країн, різних медичних спеціальностей і різного досвіду наукової роботи. Учасники кожної групи в процесі обміну думками, дискусій, взаємних поступок і домовленостей мають зупинитися на певній ідеї й, виходячи зі спільних інтересів, створити один проект, який має бути цікавим усім членам групи.



Мова спілкування на Міжнародній дослідницькій міждисциплінарній школі – англійська, котра, як правило, не є рідною для жодного учасника. Тож, окрім напруженої роботи в науковому руслі, учасники відчувають і «мовне» навантаження. Перебування протягом чотирьох робочих днів в англомовному середовищі як під час роботи, так і під час відпочинку є ще одним із надзвичайно важливих позитивних аспектів наукової школи. Протягом усього періоду наукової школи всі її учасники проживають в одному готелі й мають можливість краще познайомитися між собою.

У перший робочий день завданням для учасників було вибрати напрям і тему свого наукового дослідження. Розпочинали учасники з презентації назви своєї команди – підібраного акроніма, а також представляли її учасників. Наукова частина роботи полягала в обґрунтуванні важливості проведення дослідження у вибраному напрямі й короткої інформації про те, що наразі вже відомо на цю тему з попередніх публікацій. Учасникам необхідно було пояснити загальну мету проведення дослідження та сформулювати, який свій вклад вони планують зробити в розвиток наукової проблеми. Найважливішим моментом першого робочого дня й концепції всієї наукової школи було формулювання короткої гіпотези всього дослідження. Вона має бути змістовною, конкретною, висловленою одним реченням. Гіпотезу формулюють на основі низки попередніх даних, завдяки яким вона на цьому етапі дослідження видається правдоподібною. Основним завданням наукового дослідження є або підтвердити гіпотезу власними даними, або заперечити її, перевівши в розряд помилкових наукових тверджень. Доведення того, що висловлена гіпотеза була помилковою, теж є позитивним результатом дослідження, гідним наукової публікації. Далі потрібно було підібрати інформативну й зрозумілу назву для всього дослідження, яка могла б стати заголовком майбутньої публікації.

Другий день школи розпочався з окреслення характеристик популяції, на якій проводитимуть дослідження. Учасникам було необхідно ретельно продумати характеристики, відповідаючи яким суб'єкт може бути включений у дослідження. Потрібно було також визначити фактори, котрі можуть суттєво спотворити результати й визначити низку критеріїв, за наявності яких суб'єкт не може бути включений. Наступним завданням було визначити необхідні показники, що досліджуватимуть у популяції. Обстеження, котрі мають проводити в межах проекту, мають бути конкретно окресленими та науково й економічно обґрунтованими. Далі завданням учасників було визначити тип дослідження (проспективне чи ретроспективне, обсерваційне чи експериментальне), яке вони планують проводити.

Наступний етап – аналіз очікуваних результатів, які мають бути отримані під час проведення дослідження, формування бази даних, методи їх статистичної обробки. Одною з основних тез IRIS є те, що способи обробки та інтерпретації отриманих результатів мають бути продуманими дослідниками ще до їх отримання. Отже, правильно проведене дослідження матиме наукову вагу, незалежно від того, чи в результаті початкова гіпотеза буде підтверджена чи заперечена.

Учасникам школи потрібно продумати методи, за допомогою яких отримуватимуться дані, як вони оброблятимуться, де зберігатимуться. Для кращого розуміння особливостей отримання даних корисно продумати цей процес, уявляючи якусь певну популяцію міста чи регіону, навчального закладу чи великого виробництва. Крім методів отримання даних, звертати увагу потрібно на людський ресурс – хто і яким чином здобуватиме інформацію про суб'єктів дослідження. При отриманні даних обов'язково потрібно мати на увазі етичні аспекти проведення медичних досліджень. У подальшому результати досліджень мають бути внесені в базу даних. Наступним кроком є статистична обробка матеріалу, методи якої також найкраще спланувати перед початком проведення дослідження.

У заключний день навчання завданням учасників було сформувати генеральний план проведення дослідження. Він насамперед має містити грамотно розраховані часові рамки проведення дослідження від формування гіпотези до подачі готового рукопису до публікації. Наступним пунктом плану є розподіл обов'язків, коли кожен учасник групи відповідає за певну частину наукової роботи. Якщо масштаби запланованого дослідження достатньо великі, розглядають можливість залучення в дослідження інших співробітників. Не менш важливим, а досить часто вирішальним аспектом у проведенні будь-яких досліджень є огляд бюджету, що буде необхідним для його проведення. Учасники кожної групи мають приблизно уявляти, де і яким чином вони здобудуть фінансування для свого дослідження. Учні школи мають взяти до уваги й можливі перешкоди, які можуть трапитися під час збору даних. Це, наприклад, можуть бути певні етичні питання чи невисока поширеність потрібної ознаки в обстежуваній популяції. Нерідко доводиться замінювати в плануванні деякі дороговартісні лабораторні чи інструментальні методи обстеження, що не є необхідними для отримання остаточних результатів дослідження.

Завершенням наукової частини IRIS була презентація проектів наукових досліджень кожної з чотирьох груп. Протягом десяти хвилин усі учасники групи послідовно представляли короткий підсумок того, чого вони навчилися за останні чотири дні на IRIS. В обговоренні презентацій активну участь брали не тільки ментори, а й самі учасники, теоретичні знання яких у створенні проектів наукових досліджень істотно зросли. Після завершення школи всі її учасники повернуться до своєї щоденної праці в університетах, дослідних лабораторіях і лікувальних закладах. Здобуті знання стануть фундаментом для подальшої наукової роботи й неодмінно сприятимуть підвищенню змістовності наукової роботи, цінності публікацій у наукових виданнях.



Міжнародна дослідницька міждисциплінарна школа для молодих науковців, що проводилася в Україні, була двадцятою, ювілейною. У навчальному заході взяли участь двадцять учасників: десять – з України (були представлені міста Львів, Тернопіль, Запоріжжя) і ще десять – із-за кордону (Словаччина, Литва, Данія). Менторами, котрі допомагали учасникам краще засвоювати основи планування й проведення досліджень, були: професор Ljuba Bacharova (Словаччина), професор Eric Eisenstain (США), які представляли редакційну колегію Journal of Electrocardiology (США), а також Katarzyna Piotriowicz (Польща) й Михайло Сороківський (Україна). Наукова школа відбулася в затишному й прекрасно оснащеному парк-готелі



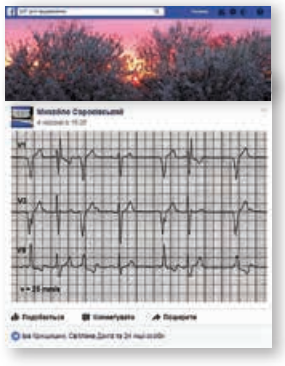
«Акварель», що в м. Жовква. У розпорядженні учасників школи були просторий, оснащений сучасною апаратурою конференц-зал, два зали ресторану, спортивний майданчик, плавальний басейн. Окрім насиченої наукової програми, учасники відвідали багатий на історичні пам'ятки центр Жовкви, мали кількагодинну оглядову екскурсію у Львові. Значною мірою урізноманітнили культурну програму школи гра в інтелектуальну гру «Мафія» й товариський футбольний матч між учасниками конференції, що відбувалися у вільний від роботи час.

Інтенсивна й насичена програма IRIS не завадила її учасникам подружитися між собою, налагодити контакти, які в подальшому можуть бути дуже корисними для реальної наукової роботи. Учасники школи мали можливість познайомитися й поспілкуватися з досвідченими науковцями, які мають великий досвід роботи в провідних міжнародних журналах, отримали неоціненний досвід перебування в англомовному середовищі. У подальшому молоді науковці з України можуть бути учасниками наступних IRIS, які проводитимуться в інших країнах Європи, а також брати участь у подібнихзаходах в Україні.

Facebook-спільнота

ЕКГ для зацікавлених:

- 1150 учасників;
- близько 250 постів;
- докладний розбір ЕКГ;
- коментарі експертів;
- анонси подій;
- звіти про конференції.



Тут ми спілкуємося про кардіологію, використовуючи ЕКГ.
Виходить цікаво!

Запрошуємо! Приєднуйтеся!

ФЛЕКАЇНІД САНДОЗ® -
УНІКАЛЬНА МОЛЕКУЛА НА РИНКУ УКРАЇНИ, ЩО ВІДКРИВАЄ НОВІ МОЖЛИВОСТІ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ ТА УТРИМАННЯ РИТМУ*



КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ФЛЕКАЇНІД САНДОЗ®(FLECAINIDE SANDOZ®)

Склад: *діюча речовина:* flecainide acetate;
1 таблетка містить флекаїніду ацетату 50 мг або 100 мг;
Фармакотерапевтична група.
Антиаритмічні засоби класу IC. Флекаїнід. Код АТХ С01В С04.
Показання.
АВ-вузлова стійка тахікардія; аритмії, асоційовані із синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта та подібними пору-шеннями, обумовленими наявністю додаткових провідних шляхів у випадку неефективності інших видів лікування.
Симптоматична пароксизмальна вентрикулярна аритмія.
Пароксизмальна аритмія передсердь (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, тахікардія передсердь).
Перед початком застосування слід виключити наявність серцевих захворювань органічного генезу та/або порушення фракції викиду лівого шлуночк.
Протипоказання.
- Реакція підвищеної чутливості до флекаїніду або будь-якої із допоміжних речовин препарату.
- Серцева недостатность, інфаркт міокарда в анамнезі, із безсимптомною вентрикулярною ектопією або безсимптомною нестійкою вентрикулярною тахікардією.
- Кардіогенний шок.
- Довготривала фібриляція передсердь.
- Знижені або порушені вентрикулярні функції.

РП UA/15559/01/02, № UA/15559/01/01
Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua
Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

* Під унікальністю мається на увазі єдина представлена для продажу молекула Флекаїніду http://pharmbase.com.ua/ на червень 2017.

4-02- ФЛК- КРД- 0617

SANDOZ A Novartis Division

Флекаїнід в Україні: перспективи застосування для лікування передсердних і шлуночкових аритмій

За матеріалами VII Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України (18-19 травня, м. Київ)

У листопаді 2016 року в Україні було вперше офіційно зареєстровано антиаритмічний засіб IC класу флекаїнід (Флекаїнід Сандоз), а вже цього року його можна придбати в аптечній мережі. Для більшості українських кардіологів це новий препарат, хоча у світі флекаїнід використовують понад 30 років.



Про місце флекаїніду в аритмології та практичні аспекти його застосування з позицій сучасних експертних рекомендацій розповів **головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Функціональна діагностика», завідувач кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Олег Йосипович Жарінов.**

Згідно з класифікацією антиаритмічних засобів V. Williams (1970) флекаїнід належить до класу IC, як і добре відомий в Україні пропафенон. Основним механізмом дії цих препаратів вважається блокада швидких натрієвих каналів, завдяки чому зазначені засоби різко пригнічують фазу 0 потенціалу дії – вхід натрію в клітини, разом із тим майже не впливаючи на реполяризацію (принаймні не подовжують її), а отже, не збільшують інтервал QT.

У 1980-х роках на препарати цього класу покладали великі надії: вважалося, що пригнічення передчасної шлуночкової ектопічної активності, котра, як тоді здавалося, завжди запускає небезпечні для життя порушення ритму, здатне зменшити рівень смертності серед пацієнтів після гострого інфаркту міокарда (ІМ). На цьому припущенні ґрунтувалася гіпотеза дослідження CAST. Проте його результати, опубліковані в 1989 році, були великою сенсацією й водночас розчаруванням. У дослідження були залучені пацієнти, які перенесли ІМ давністю від 6 днів до 2 років, із фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) >40% та з передчасними скороченнями шлуночків, для пригнічення яких призначали флекаїнід, енкаїнід або морицизин. На жаль, протягом року після рандомізації у групі активної антиаритмічної терапії препаратами IC класу істотно знизилося виживання хворих порівняно з групою плацебо. Отже, вихідну гіпотезу дослідження було відкинуто. Хибність обраних пріоритетів терапії підтвердили результати ретроспективного аналізу (S. Goldstein et al., 1995). Було встановлено, що хоч би який препарат отримували пацієнти – флекаїнід або плацебо, якщо було призначено бета-адреноблокатор (неважливо, який саме і в якій дозі), то кількість випадків раптової аритмічної смерті достовірно зменшувалася на 33%. Причому в пацієнтів, які приймали і антиаритмік, і бета-блокатор, збільшення ризику смерті не спостерігалося, тобто бета-блокатор захищав і від розвитку аритмогенних ефектів.

За результатами дослідження CAST було зроблено важливий висновок: не слід призначати антиаритміки IC класу пацієнтам, які перенесли ІМ. Разом із тим слід наголосити, що результати цього дослідження не перекреслюють можливості застосування флекаїніду. Подальша історія застосування цього препарату й сучасні стандарти лікування різних аритмій свідчать про те, що, безумовно, флекаїнід зберігає вагоме місце в аритмології.

На сьогодні всі експертні рекомендації містять основну умову безпечного призначення антиаритміків I класу: виключення тяжкої структурної хвороби серця. Для цього застосовують такі методи дослідження, як збір анамнезу, огляд, електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія, а в складніших ситуаціях, особливо у разі підозри на кардіоміопатію, вдаються до більш досконалих методів візуалізації, як-от магнітно-резонансна томографія серця. Від відповіді на запитання, чи має пацієнт структурну патологію серця, залежить і оцінка ризику (в тому числі асоційованого безпосередньо з аритмією), і вибір антитромботичної терапії (потреба в антикоагулянтах), і антиаритмічних засобів, і, звісно, засобів базисної терапії.

Поняття структурної хвороби серця наразі має досить чітке визначення. Основними критеріями, які дають змогу говорити про її наявність, є ознаки серцевої недостатності (СН), рубець, гіпертрофія, дилатація шлуночків. Іще один важливий критерій, який обмежує застосування антиаритмік I класу, – це активна ішемія міокарда (після перенесеного ІМ, у пацієнта з нестабільною стенокардією).

Для оцінки стану шлуночків серця використовують класифікацію за Reiffel (1994). Пролапс мітрального клапана без регургітації, помірний мітральний стеноз не є протипоказаннями для використання антиаритмічних препаратів I класу. За наявності мінімальної дилатації ЛШ (ДЛШ), помірної гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) без виразної дилатації слід виважено підходити до вибору препаратів I класу. Виразна ГЛШ, ДЛШ, СН, постінфарктний кардіосклероз, активна ішемія – це майже категоричні протипоказання до призначення антиаритміків I класу.

Коли говоримо про електрофізіологічні властивості флекаїніду та сфери його застосування в аритмології, слід акцентувати, що цей препарат добре вивчений у пацієнтів із додатковими шляхами проведення, доведено підвищує їх рефрактерність в обох напрямках, а отже, його призначення можна розглядати на певному етапі лікування пацієнтів із синдромами передчасного збудження шлуночків. Цей препарат безпосередньо подовжує потенціал дії у передсердях і шлуночках й одночасно вкорочує його у волокнах Пуркіньє, тому його слід насамперед розглядати при передсердних тахіаритміях, а також в окремих ситуаціях при шлуночкових аритміях. Флекаїнід здатний подовжувати інтервал PR, комплекс QRS, і це є одним із критеріїв безпеки його застосування. Надмірне подовження комплексу QRS (<25% порівняно з вихідним) завжди небажане.

Флекаїнід має високу біодоступність – 90-95%, яка не залежить від прийому їжі. Не спостерігається виразного метаболізму при першому проходженні через печінку. Доволі тривалий час його напіввиведення – 12-27 год, проте флекаїнід переважно призначають для прийому 2 рази на добу. Біотрансформація відбувається через цитохром CYP2D6 печінки, і це потрібно враховувати при одночасному призначенні інших препаратів, у метаболізмі яких бере участь цей фермент, наприклад варфарину. Неактивні метаболіти флекаїніду виводяться переважно із сечею (85%).

Сучасні рекомендації з лікування аритмій насамперед відзначають місце флекаїніду в алгоритмі медикаментозної кардіоверсії при пароксизмі фібриляції передсердь (ФП) за умови відсутності виразної структурної патології серця. Існує можливість застосування як внутрішньовенної форми флекаїніду, так і пероральної, у тому числі як засобу реалізації стратегії «таблетка в кишені» для переривання пароксизму, як часто раніше застосовували пропафенон.

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з лікування ФП (ESC, 2016) рекомендована одноразова доза флекаїніду для відновлення синусового ритму становить 200-300 мг. За необхідності цю дозу можна збільшити до 400 мг на добу. Ризики, пов'язані з флекаїнідом, – це гіпотензія, поява тріпотіння передсердь (ТП) із проведенням 1:1, іноді описано випадки подовження QT. Утім, найголовніше – це уникати застосування флекаїніду в пацієнтів із коронарною хворобою чи виразною структурною патологією серця.

У рекомендаціях Американської колегії кардіологів (ACC, 2014) теж передбачено можливість застосування флекаїніду як засобу фармакологічної кардіоверсії при ФП або ТП. Перелік рекомендованих препаратів розпочинається власне з флекаїніду, і ця рекомендація має найвищий рівень – I клас із рівнем доказів А. Тобто в таких ситуаціях не має бути жодних сумнівів щодо призначення флекаїніду. Флекаїнід або пропафенон, так само як у керівництві ESC (2016), рекомендовані під час стратегії «таблетка в кишені» для застосування поза медичним закладом, але за умови, якщо раніше під ЕКГ-контролем лікар переконався, що призначення цих препаратів безпечне для пацієнта.

Застосування антиаритміків IC класу у хворих із ТП потребує окремого коментаря. По-перше, в цієї категорії хворих ці препарати менш ефективні, ніж при ФП. По-друге, частота передсердних хвиль може знизитися до значно меншого рівня, ніж дозволяє діагностувати ТП (220/хв). Слід бути дуже обережними, призначаючи антиаритмічну терапію таким пацієнтам, оскільки зниження частоти передсердних хвиль у підсумку з різних причин може спричинити проведення 1:1 і призвести до виникнення небезпеки для життя.

До факторів ризику аритмогенної дії флекаїніду, які необхідно обов'язково враховувати, належать:

– тривалість комплексу QRS >120 мс;
– ознаки синдрому Бругада;
– низька ФВ ЛШ;
– структурна патологія серця, хвороба коронарних артерій;
– тахікардія;
– висока доза препарату;
– електролітні розлади (гіпокаліємія);
– тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну <35 мл/хв/1,73 м^2);
– приріст тривалості QRS на тлі застосування препарату >150%.

Європейські рекомендації містять іще один алгоритм, у який включено флекаїнід, – тривалий контроль ритму в симптомних пацієнтів із пароксизмами ФП. За умови відсутності структурної патології серця флекаїнід є одним із препаратів вибору з рівнем доказів А.

Крім ФП, слід розглядати застосування флекаїніду в пацієнтів із постійно зворотною передсердною тахікардією. Ці хворі доволі часто не мають тяжкої структурної патології шлуночків.

Ще дві сфери застосування флекаїніду відображені в Європейських рекомендаціях із лікування шлуночкових аритмій і профілактики раптової серцевої смерті (2015). Так, флекаїнід рекомендовано розглядати як доповнення до бета-блокаторів у пацієнтів із діагнозом катехоламінергічної поліморфної шлуночкової тахікардії, у яких виникають повторні напади синкопе, або поліморфної/двонаправленої шлуночкової тахікардії на тлі терапії бета-блокатором, якщо існують ризики чи протипоказання до імплантації внутрішнього кардіовертера-дефібрилятора (або коли це неможливо з інших причин).

Окрім того, флекаїнід також слід розглядати як доповнення до бета-блокатора у пацієнтів із діагнозом катехоламінергічної поліморфної шлуночкової тахікардії, яким уже встановлено кардіовертер-дефібрилятор, для зменшення частоти розрядів пристрою. Обидві рекомендації мають клас IIa, рівень доказів С (думка експертів).

В Україні таблетований Флекаїнід Сандоз доступний у двох дозуваннях – 50 і 100 мг. Зареєстровано три групи показань:

– атріовентрикулярна вузлова стійка тахікардія; аритмії, асоційовані із синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта та подібними порушеннями, зумовленими наявністю додаткових провідних шляхів, – у разі неефективності інших видів лікування;

– симптоматична пароксизмальна вентрикулярна аритмія високого ступеня тяжкості, що загрожує життю пацієнта, за відсутності відповіді на інші види терапії. Також препарат застосовують у разі непереносимості або неможливості проведення інших форм терапії;

– пароксизмальна аритмія передсердь (ФП, ТП, тахікардія передсердь) у пацієнтів із несприятливою симптоматикою після конверсії за умови наявності безсумнівної потреби в терапії, що підтверджується тяжкістю клінічної симптоматики, якщо інші види лікування виявилися неефективними.

Додатково до вищезазначених обмежень у пацієнтів із тяжкою структурною патологією серця слід також ураховувати офіційний перелік протипоказань, що містяться в інструкції до препарату:

– реакція підвищеної чутливості до флекаїніду чи будь-якої з допоміжних речовин препарату;
– СН, ІМ в анамнезі, з безсимптомною вентрикулярною ектопією або безсимптомною нестійкою шлуночковою тахікардією;
– кардіогенний шок;
– тривала ФП, у терапії якої не робили спроб конверсії синусового ритму, а також клапанні серцеві захворювання зі значущими порушеннями гемодинамічних показників;
– знижена функція шлуночків серця, за наявності кардіогенного шоку, брадикардії високого ступеня тяжкості (<50 уд/хв), гіпотонії високого ступеня тяжкості;
– застосування в комбінації з іншими протиаритмічними засобами класу I (блокатори натрієвих каналів);
– синдром Бругада;
– за відсутності можливості проведення кардіостимуляції флекаїнід не слід застосовувати в терапії пацієнтів із порушенням функцій синусового вузла, порушенням провідності передсердь, при атріовентрикулярній блокаді другого або більш високого ступеня, при блокаді ніжки пучка Гіса чи блокаді дистальних відділів;
– безсимптомна вентрикулярна аритмія або незначною мірою виражені симптоми шлуночкової аритмії.

Отже, поява флекаїніду в Україні – визначна подія, адже застосування цього препарату розширює можливості лікування аритмій за європейськими стандартами.

Підготував ***Дмитро Молчанов***

3-03-ФЛК-КРД-0617

В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, **І.Ю. Головач**, д. мед. н., професор, **О.Б. Яременко**, д. мед. н., професор, **Д.Г. Рекалов**, д. мед. н., професор,

eular 70 Європейська протиревматична

Цьогоріч Європейська протиревматична ліга (EULAR) святкує свій 70-літній ювілей. Від ревматичних та м'язово-скелетних захворювань людство страждає давно. Вони посідають важливе місце у структурі захворюваності й інвалідності, тож у 1947 році європейські ревматологи вирішили об'єднатися в європейську професійну лігу, аби спільно боротися з цією небезпечною недугою. Діяльність EULAR має на меті зменшення тягаря ревматичних захворювань і покращення лікування, профілактики й реабілітації патології опорно-рухового апарату.



В.М. Коваленко



І.Ю. Головач



О.Б. Яременко



Д.Г. Рекалов

EULAR – головна європейська організація, що представляє наукові медичні товариства, медичні асоціації та громадські організації для пацієнтів із ревматичними й м'язово-скелетними захворюваннями. Вітаючи європейську ревматологічну громаду з ювілеєм, президент EULAR Герд Р. Бурместер зазначив, що впродовж останніх 70 років спостерігається значний прогрес у галузі ревматології, що позитивно вплинуло на якість життя пацієнтів із ревматичними захворюваннями. Із 1947 року експерти EULAR докладають значних зусиль для вдосконалення передових технологій у галузі освіти та досліджень у сфері ревматології. Робота EULAR проводилася паралельно дивовижному прогресу в ревматології: перебіг численних смертельних ревматичних хвороб став керованим, що дає змогу пацієнтам вести звичайний спосіб життя. Значного прогресу в галузі ревматології вдалося досягти насамперед завдяки розробленню інноваційних лікарських засобів: протизапальних, імуномоделюючих і модифікуючих перебіг ревматичних хвороб. Важливим кроком на цьому шляху було впровадження в 1948 році глюкокортикоїдів (ГК) у клінічну практику; наступним проривом стало застосування наприкінці 1960-х років метотрексату – препарату, що модифікує перебіг ревматоїдного артриту (РА). Сьогодні ГК і метотрексат залишаються основою лікування хронічних запальних захворювань. Розроблення та впровадження в клінічну практику моноклональних антитіл у 1975 році стали надзвичайно важливою віхою в історії розвитку ревматології й привели до створення специфічних таргетних препаратів, які стали доступними для пацієнтів наприкінці 1990-х – на початку 2000-х років. Проривом у ревматології слід вважати визнання того факту, що рання діагностика й ранній початок лікування, спрямовані на досягнення ремісії в перебігу захворювання (стратегія treat-to-target), дають змогу досягти набагато кращих результатів. Водночас удосконалення методів візуалізації та створення конкретних біомаркерів для ранньої діагностики зробили можливою ранню верифікацію клінічних діагнозів.

На офіційному сайті EULAR представлено відеопрезентацію, яка розповідає про історію організації від початку її заснування й до нашого часу. Ми хочемо ознайомити практичних лікарів з основними подіями в галузі ревматології, що відображені в цій презентації.

Перший Європейський конгрес ревматологів відбувся у вересні 1947 року в містах Копенгагені та Орхусі. Тоді були обрані перші керівники EULAR: президент Меттью-П'єр Вейль (Matthieu-Pierre Weil, Франція), два віце-президенти – Ейнар Ярлов (Einar Jarlov) і президент ILAR (Міжнародна ліга ревматологічних асоціацій) Фортеск'ю Фокс (Fortescue Fox, Велика Британія). До складу EULAR увійшли національні ревматологічні товариства Бельгії, Чехословаччини, Данії, Великої Британії, Фінляндії, Франції, Нідерландів, Угорщини, Ісландії, Італії, Норвегії, Польщі, Румунії, Швейцарії, Іспанії, Швеції, Туреччини та Югославії. Головний офіс організації тоді був розташований у Копенгагені.

У 1948 році відбулася знакова подія: 21 вересня 29-літній жінці з РА було зроблено першу ін'єкцію кортизону в доволі високій дозі (100 мг), що зумовило надзвичайний клінічний ефект. Відтак ревматолог Філіп Хенч і його колеги Чарльз Слокум та Говард Полей започаткували еру сучасної ГК-терапії.

Того самого року M.M. Hargraves і співавт. описали незвичні клітини, що згодом дістали назву «LE-клітини», оскільки їх виявили саме у пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ), які перебували під спостереженням лікарів у клініці Мейо (США). LE-клітини – це нейтрофільні лейкоцити, що фагоцитували денатуровані ядра інших лейкоцитів з утворенням великих гомогенних включень, які відтісняють ядро фагоцитуючого нейтрофіла до периферії (рис. 1). Згодом було встановлено, що утворення LE-клітин індукується сироватковим фактором, який виявився імуноглобуліном і дістав назву «вовчаковий фактор». Відкриття LE-клітин і запровадження LE-тесту сприяли формуванню теорії аутоімунітету, яка визначила розвиток учення про системні захворювання сполучної тканини у другій половині XX століття.

Наприкінці 1940-х років відбулася ще одна важлива подія для ревматологів: був описаний і застосований тест Ваалера-Роуза для визначення ревматоїдного фактора. Сутність цієї реакції полягає у склеюванні сенсибілізованих баранячих еритроцитів при додаванні до них сироватки хворого на РА. Упровадження цієї методики дало змогу вперше визнати гетерогенність РА й поділити його на сероваріанти.

Наступне десятиріччя ознаменувалося новими видатними подіями та відкриттями в ревматології. Так, у 1950 році за відкриття ГК-гормонів і створення на цій основі ГК-препаратів Філіп Хенч, Тадеуш Рейхтейн і Едвард Кельвін Кендалл були удостоєні Нобелівської премії в галузі медицини та фізіології [5].

27 вересня 1957 року вчені E.J. Holborow, D.M. Weir, G.D. Johnson уперше продемонстрували ANA (антинуклеарні антитіла) за допомогою непрямої імунофлюоресценції (рис. 2). Це було першим свідченням того, що процеси, які впливають на ядро клітини, є відповідальними за СЧВ. У 1959 році було виявлено, що сироватка від осіб із СЧВ містить антитіла, котрі осаджуються сольовими екстрактами ядер, відомими як ядерні антитіла, що екстрагуються (ENA). Завдяки цьому було охарактеризовано антигени ENA та їх відповідні антитіла. Так, анти-Sm- і анти-RNP-антитіла були відкриті у 1966 та 1971 роках відповідно. У 1970-ті роки також були виявлені антитіла проти Ro/анти-SS-A та анти-La/анти-SS-B. У 1979 році було з'ясовано, що антитіло Scl-70 є специфічним до склеродермії, проте антиген (топоізомераза-I) охарактеризували лише в 1986 році. Антиген і антитіла до Jo-1 були описані в 1980 році.

У 1950 році індійський учений Єллапрагада Суббарао, який працював у американській компанії Lederle й вивчав синтез антифолатних з'єднань (рис. 3), уперше синтезував метотрексат (аметоптерин). До складу групи дослідників уходив також американський онколог і педіатр Сідні Фарбер, який уперше застосував метотрексат у дітей із гострим лімфобластним лейкозом, що сприяло розвитку ремісії захворювання. Сьогодні метотрексат розглядають як один із найпотужніших і дієвих протизапальних препаратів для лікування не лише ревматологічних, а й інших імунозапальних захворювань людини.

Упродовж 1950-1959 років відбулося три Європейські конгреси ревматологів: у 1951 році в Барселоні (Іспанія), у 1955-му – у Схевенінгені (Нідерланди) та в 1959-му – у Стамбулі (Туреччина). Водночас у 1955 році секретаріат EULAR переїжджає до Брюсселя. У 1960-1969 роках відбулося два Європейські конгреси: у Стокгольмі в 1963 році та в Лісабоні в 1967 році. У 1965 році секретаріат EULAR розташувався в Базелі, а в 1987-му – переїхав до Цюриха.

Саме в 1960-х роках у рутинній ревматологічній практиці почали активно застосовувати кортизон для лікування РА та СЧВ, а також уперше описано численні побічні ефекти. Тоді кортизон сприймали як панацею в лікуванні РА, що стримувало певним чином застосування хворобомодифікувальних базисних засобів. Надалі погляди на ГК-терапію при РА були критично переглянуті, насамперед з урахуванням їх симптоматично базисного співвідношення та побічних ефектів. Водночас у ті роки метотрексат дістав схвалення для застосування в лікуванні РА.

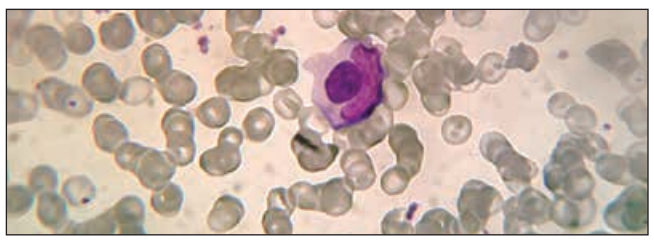


Рис. 1. LE-клітина

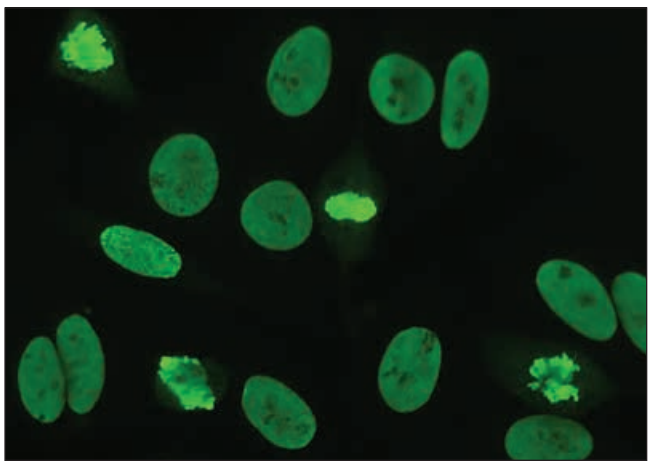


Рис. 2. Гомогенне фарбування при імунофлюоресценції антитіл до дволанцюгової ДНК на клітинах HEp-20-10

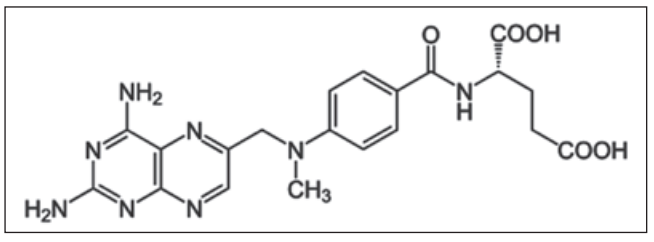


Рис. 3. Хімічна формула метотрексату

Як відомо, під час дослідження метотрексату (та першого метаболіту – аметоптерину) було виявлено антипроліферативний ефект, що спонукало групу дослідників під керівництвом R. Gubner уперше випробувати його в 1951 році у пацієнтів із РА [4]. Препарат уводили кільком пацієнтам із РА та псоріатичним артритом із добрим клінічним ефектом, який швидко завершувався після відміни препарату. У 1962 році R.L. Black і співавт. повідомили про позитивні результати застосування метотрексату під час лікування як РА, так і псоріатичного артриту [1]. Фактично це вважається першим клінічним використанням метотрексату при РА.

Однак відкриття ГК та отримання Нобелівської премії Ф. Хенчем зіграли своєрідний злий жарт: спільнота ревматологів не була зацікавлена в тому, щоб розглядати метотрексат як дієвий препарат у лікуванні РА, частково через значний ентузіазм щодо ГК і стурбованість стосовно застосування протиракової терапії (в той час метотрексат активно використовували для лікування різних форм раку) для «доброякісних» захворювань, таких як РА [12]. У 1972 році Рекс Хофмайстер – ревматолог-практик із міста Спокан, США, повідомив про позитивні ефекти при внутрішньом'язовому введенні метотрексату в дозах від 10 до 15 мг на тиждень у 29 пацієнтів із РА. У наступні 5 років іще декілька груп дослідників повідомили про позитивні ефекти метотрексату в лікуванні РА. У 1983 році було проведено перше рандомізоване плацебо-контрольоване 24-тижневе дослідження ефективності метотрексату в 35 пацієнтів із рефрактерним РА.

Утім, саме в 1960-ті роки було подолано негативне ставлення до метотрексату і його почали активно використовувати в клінічній практиці. Вперше метотрексат у педіатрії застосовують у 1986 році – після того, як німецькі вчені H. Truckenbredt і R. Hafner опублікували результати спостережень за 19 пацієнтами з ювенільним ідіопатичним артритом. У 12 пацієнтів (63%) було констатовано значне покращання стану.

У 1964 році R.L. Nienhuis і E. Mandema [7] описали APNF (антиперинуклеарний фактор). Цей антиген представлений у кератогіалінових гранулах, що оточують ядро клітин слизової оболонки порожнини рота людини. Згодом було встановлено, що він належить до цитрулінових білків, а антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду з 2010 року входять до класифікаційних критеріїв РА. Відкриття аутоантигенів, що містять цитрулін, властивих РА, стало однією з найважливіших подій у ревматології останнього часу в галузі серологічної діагностики.

У 1970-ті роки відбулося три Європейські конгреси EULAR: у 1971 році – у Брайтоні (Велика Британія), у 1975-му – у Гельсінкі (Фінляндія), у 1979-му – у Вісбадені (Німеччина), на якому вперше президентом EULAR було обрано жінку – професора Валентину Олександрівну Насонову (1979-1981).

Н.М. Шуба, д. мед. н., професор, **О.О. Гарміш**, к. мед. н., **А.М. Гнілорибов**, д. мед. н., професор, **С.Х. Тер-Вартаньян**, к. мед. н., Асоціація ревматологів України

ліга святкує 70-річчя: основні етапи розвитку



Н.М. Шуба



О.О. Гарміш



А.М. Гнілорибов



С.Х. Тер-Вартаньян

1970-1979 роки ознаменувалися визначними відкриттями, що мали значення не лише для ревматології, а й для медицини загалом. Насамперед це відкриття механізму дії аспірину та гальмування синтезу простагландинів, створення моноклональних антитіл, перше використання технології магнітно-резонансної томографії (МРТ) у діагностиці та отримання Нобелівської премії в 1979 році в галузі медицини та фізіології за розроблення технології комп'ютерної томографії.

23 червня 1971 року британський фармаколог Джон Вейн (J. Vane) описав свої дослідження механізму дії ацетилсаліцилової кислоти в статті «Гальмування синтезу простагландинів як механізм дії аспіриноподібних ліків». Відтоді аспірин почали застосовувати в усьому світі для профілактики серцево-судинних захворювань. Джон Вейн виявив, що ацетилсаліцилова кислота сповільнює виробництво в тромбоцитах простагландинів і тромбоксану A_2, що зумовлює його антитромботичну й кардіопротективну дію, що було згодом переконливо доведено в багатьох великих дослідженнях і метааналізах [11]. Джон Вейн припустив, що саме антипростагландинова активність нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) лежить в основі їх протизапального, жарознижувального й аналгетичного ефектів.

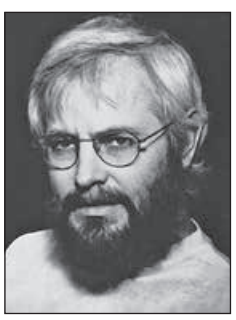
Разом із Суне Бергстремом і Бенгтом Самуельсоном Джон Вейн у 1982 році був удостоєний Нобелівської премії з фізіології та медицини. Нобелівський комітет відзначив його за «відкриття простагландинів і аналогічних біологічно активних речовин». У 1984 році за заслуги перед фармацевтичною наукою він був посвячений у лицарі. Джон Вейн казав про себе: «Моє життя та існування пов'язані з ферментами й медіаторами. Це захопливий детектив – знайти раніше невідомі шляхи та взаємодії, щоб прийти до нових важливих концепцій і препаратів».

Слід зауважити, що Hemler і співавт. у 1976 році ідентифікували й виділили фармакологічну ціль дії аспірину – фермент циклооксигеназу (ЦОГ). ЦОГ-2 відкрив у 1991 році Даніель Л. Сіммонс з Університету Brigham Young.

У 1975 році сталося революційне відкриття для ревматології, гематології, онкології й загалом для клінічної та експериментальної медицини – було запропоновано шлях створення моноклональних антитіл. Георг Келер (George Kohler) і Цезар Мільштейн (Cesar Milstein) розробили методику отримання клітинних гібридів – гібридом [6].



Дж. Вейн (1927-2004)



Г. Келер (1946-1995)



Ц. Мільштейн (1927-2002)

У 1970-х роках молодий німецький імунолог Георг Келер вивчав генетичну мінливість антитіл. Для дослідження треба було ізолювати клон антитілутворювальних клітин (АУК) – плазматичних клітин (похідних від В-лімфоцитів). Необхідно зазначити, що В-лімфоцити можуть жити тільки в організмі господаря й у штучному живильному середовищі швидко гинуть. Їх тривале культивування поза організмом неможливе. І навпаки, клітини пухлини з плазматичних клітин (плазмацитома чи мієлома) добре культивуються й розмножуються in vitro, тому їх називають «безсмертними». Для реалізації проекту Георг Келер поїхав до Англії, в лабораторію Цезаря Мільштейна, який вивчав клони плазмоцидом, тож разом вони розробили оригінальний підхід до цієї проблеми: вирішили отримати гібрид нормальної АУК і пухлинної клітини. У разі успіху гібрид успадкував би від нормальної клітини здатність до синтезу антитіл, а від пухлинної – безсмертя та здатність до необмеженого й безконтрольного зростання. І їм вдалося це здійснити – створити гібридомну технологію.

Гібридоми революціонізували імунологію й створили в ній абсолютно нові галузі. Завдяки гібридомам виникли нові методи діагностики багатьох захворювань, були відкриті нові шляхи для вивчення злоякісних пухлин і багатьох захворювань. Відтак учені, які відкрили технологію отримання моноклональних антитіл, – Георг Келер і Цезар Мільштейн були відзначені в 1984 році Нобелівською премією.

У 1979 році за розвиток комп'ютерної томографії було присуджено Нобелівську премію Годфрі Хаунсфільду та Аллану Кормаку. Крім того, шкала вимірювання густини середовища для рентгенівських променів, яку використовують у томографії, дістала назву «шкала Хаунсфільда». Спершу час, необхідний для сканування об'єкта, становив 9 днів, що було пов'язано з низькоінтенсивним джерелом гамма-променів, що потребувало тривалих експозицій. Потужна рентгенівська трубка знижувала час дослідження до 9 год. Вдалі зображення були отримані під час обстеження головного мозку людини, головного мозку живого теляти й ділянок нирок свині. Контрастність отриманих знімків була дуже високою й давала змогу оцінити тканини головного мозку та інших органів, проте все одно не було впевненості, що цей метод дасть можливість відрізнити уражені тканини від нормальних, наприклад виявити пухлину. Для досягнення цієї мети в 1971 році в госпіталі Аткінсона Морлі в Уїмблдоні був сконструйований і змонтований швидкий і складний апарат – перший клінічний КАТ-сканер. У 1972 році було зроблено першу сканограму головного мозку жінки з підозрою на його ураження. Отримані зображення чітко показали наявність темної округлої кісти. Поступово були змонтовані більші й швидші сканери, які зменшили час сканування спочатку до 18 с, а згодом і до 3 с або навіть менше, даючи зображення різних органів із високою роздільною здатністю.

Початком використання методу ультразвукової діагностики в ревматології вважають 1972 рік, коли D.G. McDonald і G.R. Leopold уперше продемонстрували кісту Бейкера за допомогою ультразвуку. Застосування ультразвукового методу для обстеження суглобів дало змогу оцінити не тільки кісткові структури, а й м'які тканини: синовіальну оболонку, м'язи, хрящі. Разом із рентгенологічним дослідженням це дало змогу отримувати точнішу інформацію про стан суглоба.

У 1975 році відбулися зміни й у самій структурі секретаріату EULAR. Уперше були створені вісім постійних комітетів: навчання, епідеміологія, педіатрична ревматологія, соціальне та громадське агентство, міжнародне й національне агентство, агентство клінічних досліджень, агентство публікацій, тренінгів та акредитацій і комітет хірургії ревматичних захворювань.

У 1973 році Національна соціальна ліга презентувала на EULAR свою програму, а в 1975 році був створений постійний комітет PARE (People with Arthritis/Rheumatism in Europe – Люди з артритом/ревматизмом у Європі). Основними завданнями PARE є:

– сприяння розвиткові потужної мережі ефективних користувачів із ревматичними захворюваннями;

– вжиття заходів, аби голос людей із ревматичними захворюваннями був почутий, а також вплив на тих, хто ухвалює рішення в Європі;

– створення потужних альянсів, які змінять життя людей із ревматичними захворюваннями.

Відтоді кожна країна – член EULAR представлена одним делегатом у комітеті. Постійний комітет щороку збирається в рамках програми EULAR, щоб ознайомитися з прогресом у галузі ревматології та скласти план подальшої діяльності.

Із 1980 до 1989 року відбулося два конгреси EULAR: у 1983-му – в Москві та у 1987-му – в Афінах.

У 1980-х роках стався прорив у застосуванні метотрексату в лікуванні РА та псоріатичного артриту: цей препарат було визнано ефективним і він увійшов до рекомендацій і списку хворобомодифікувальних базисних препаратів.

У 1982 році D.J. Davies і співавт. [2] уперше описали ANCA (антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла) при сегментарному некротизуючому гломерулонефриті. У 1985 році F.J. van der Woude і співавт. [10] також описали ці антитіла при гранулематозі Вегенера (гранулематоз із поліангіїтом, за сучасною класифікацією). Другий міжнародний практичний семінар з ANCA, який відбувся у травні 1989 року в Нідерландах, зафіксував номенклатуру щодо перинукеарних і цитоплазматичних моделей, а антигени MPO та PR3 були виявлені відповідно у 1988 та 1989 роках. Ці знахідки відкрили новий шлях до лабораторної діагностики системних васкулітів, виділення нових патогенетичних груп – ANCA-асоційованих васкулітів.

У 1984 році було створено перше анти-CD4-моноклональне антитіло для лікування РА. У молекулярній біології CD4 (кластер диференціювання 4) – це глікопротеїн, що розташований на поверхні імунних клітин, таких як Т-хелперні клітини, моноцити, макрофаги та дендритні клітини. Він був виявлений наприкінці 1970-х років і був тоді відомий як leu-3 та Т4, а в 1984 році його почали називати CD4.

У 1980-х роках також було присуджено дві Нобелівські премії в галузі медицини, що стосуються ревматології, – відкриття механізмів дії аспірину (1982) та створення моноклональних антитіл (1984).

У 1990-х роках відбулося три Європейські конгреси EULAR: у 1991 році – в Будапешті, у 1995-му – в Амстердамі та в 1999-му – у Глазго. З 1993 року почав діяти післядипломний курс навчання ревматологів, організований EULAR. Спершу він мав очний характер (перший курс відбувся в 1993 році в Левені), а згодом став заочним. За ініціативою EULAR із 1996 року щорічно відзначають Всесвітній день артриту.

У 1990-х роках відбулася ще одна видатна подія – препарати моноклональних антитіл стали доступними для пацієнтів із ревматичними захворюваннями. Моноклональні антитіла, на відміну від традиційних препаратів, високоспецифічні до певних мішеней-антигенів. Тому використання моноклональних антитіл як терапевтичних агентів стало для медицини стратегічним етапом у зміні концепції лікування – від неспецифічної до специфічної (таргетної) терапії.

Терапевтичне застосування моноклональних антитіл, які були мишачими антитілами, було обмежено. Їх уведення людині супроводжувалося імунною відповіддю на чужий (гетерогенний) мишачий білок. Це призводило до швидкого усунення бажаного терапевтичного ефекту, ураження нирок і гіперчутливості до чужорідного мишачого білка. Однак невдовзі було розроблено ще один підхід, який значно збільшив терапевтичні можливості моноклональних антитіл. Завдяки техніці рекомбінантних ДНК учені зуміли «примусити» клітини гризунів до вироблення антитіл із людськими Fc-фрагментами (рис. 4).

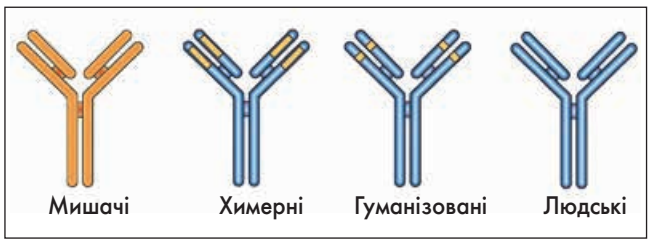


Рис. 4. Еволюція моноклональних антитіл: від мишачих до повністю гуманізованих

Виробництво моноклональних антитіл є сегментом фармацевтичної індустрії, що найбільш швидко розвивається. За підсумками 2010 року, два моноклональні антитіла – Rituxan/MabThera та Remicade – увійшли в топ-5 «блокбастерів» серед біотехнологічних препаратів.

Значному прориву в терапевтичних можливостях сприяли новаторські дослідження професорів Равіндера Маїні та Марка Фельдмана з Інституту ревматології Кеннеді в Лондоні, які представили перші химерні моноклональні антитіла до фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α) для лікування пацієнтів із РА [3].

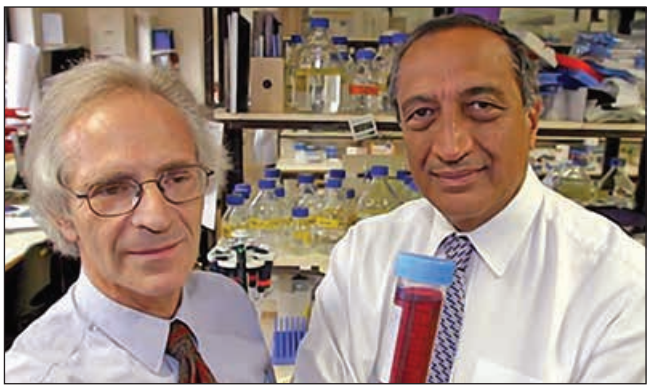
У 2003 році вчені отримали премію Альберта Ласкера за клінічні медичні дослідження, які виявили терапію

Продовження на стор. 20.

В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, **І.Ю. Головач**, д. мед. н., професор, **О.Б. Яременко**, д. мед. н., професор, **Д.Г. Рекалов**, д. мед. н., професор, **Н.М. Шуба**, д. мед. н., професор, **О.О. Гарміш**, к. мед. н., **А.М. Гнілорибов**, д. мед. н., професор, **С.Х. Тер-Вартаньян**, к. мед. н., Асоціація ревматологів України

Європейська протиревматична ліга святкує 70-річчя: основні етапи розвитку

Продовження. Початок на стор. 18.



Марк Фельдман і Равіндер Маїні

анти-ФНП як ефективне лікування РА та інших аутоімунних захворювань. Незважаючи на початковий скепсис дослідницького співтовариства стосовно своєї ідеї, Марк Фельдман і Равіндер Маїні перетворили свої винаходи в лабораторії на потужне лікування.

Інгібітори ФНП-α докорінно змінили весь терапевтичний підхід не тільки до РА, а й до анкілозивного спондиліту (АС) і псоріатичного артриту. Насамперед вони поклали початок таргетній терапії, спрямованій на контроль прогресування захворювання, і переконливо довели можливість досягнення ремісії чи низької активності в пацієнтів із РА. Ці препарати дали надію на одужання або принаймні на можливість жорсткого контролю хвороби сотням тисяч пацієнтів, а також надихнули науковців рухатися далі шляхом створення нових лікарських препаратів. Саме впровадження інгібіторів ФНП-α в клінічну практику привело згодом до перегляду стратегії та менеджменту хворих на РА.

У 1996 році Нобелівську премію отримали австралієць Пітер Догерті (Peter C. Doherty) та швейцарець Рольф Цинкернагель (Rolf M. Zinkernagel) за відкриття способу розпізнавання імунною системою чужорідних мікроорганізмів і власних молекул. Це відкриття дало змогу медицині активно розвиватися в напрямі зміцнення імунітету проти широкого спектра захворювань, у тому числі раку, а також зниження ефекту аутоімунних реакцій організму.

Того самого року було запропоновано дві шкали для оцінювання активності й прогресування РА: шкала DAS і радіологічна шкала – модифікована шкала Sharp-van der Heijde.

У 1999 році на фармакологічному ринку з'явився перший представник коксибів – целекоксиб, який вивела на ринок компанія Pfizer-Pharmacia як специфічний інгібітор ЦОГ-2. Водночас на ринку з'являються й інші представники коксибів – рофекоксиб, вальдекоксиб, еторикоксиб, луміракоксиб. Поява препаратів цієї групи супроводжувалася свого роду ейфорією, оскільки до 1999 року було зареєстровано значну кількість ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту, нирок, спричинених неселективними препаратами, що блокують фізіологічні ефекти ЦОГ-1. До 1999 року в США було зареєстровано близько 100 тис. госпіталізацій і 16,5 тис. смертей, зумовлених шлунково-кишковими ускладненнями на тлі прийому неселективних НПЗП. Широке впровадження коксибів привело до зменшення частоти ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту, однак анонсувало нову проблему – підвищення кардіоваскулярного ризику й частоти серцево-судинних подій.

У 1996 році вперше був сформований перелік базисних засобів для лікування РА. До списку увійшли гідроксихлорохін, сульфасалазин, метотрексат, солі золота та D-пеніциламін. Водночас уперше прозвучала концепція раннього початку терапії РА: оскільки застосування базисних препаратів при ранньому РА дає змогу модифікувати перебіг хвороби, лікування РА (як і багатьох інших хронічних захворювань людини, таких як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця тощо) має розпочинатись якомога раніше, бажано протягом перших 3 міс після встановлення достовірного діагнозу РА.

Початок нового століття започаткував щорічне проведення конгресів EULAR. У 2000 році конгрес відбувся в Ніцці, й відтоді провідні ревматологи збираються щороку. Останній конгрес відбувся в Мадриді 13-17 червня 2017-го.

У 2000 році побачив світ перший номер офіційного журналу EULAR – Annals of Rheumatic Diseases (ARD). Першим його головним редактором був Leo van de Putte. У 2008 році журнал стане номером один серед ревматологічних журналів світу з найвищим коефіцієнтом впливу (Impact Factor = 12,4).

У 2000 році EULAR розпочала створення рекомендацій із лікування ревматичних захворювань. Так, першими рекомендаціями EULAR стали рекомендації з лікування остеоартриту колінного суглоба – найпоширенішої патології суглобів у пацієнтів різних вікових груп [8]. Найбільш плідним щодо рекомендацій виявився 2016 рік, коли на конгресі EULAR у Лондоні було представлено 13 новітніх та оновлених рекомендацій із діагностики й лікування ревматичних захворювань.

У 2002 році відбувся перший спільний конгрес EULAR і PReS – Європейського товариства дитячих ревматологів. Відтоді він став традиційним. У 2004 році в рамках конгресу EULAR було проведено перший Європейський конгрес із капіляроскопії, а в 2008 році опубліковано перші спільні рекомендації EULAR та Американської колегії ревматологів (ACR).

У 2006 році відбувся черговий конгрес EULAR в Амстердамі, що вперше зібрав понад 10 тис. учасників – ревматологів з усього світу. Згодом рекорд за кількістю учасників установить конгрес EULAR у Лондоні в 2011 році, на який зібралося 16 102 учасники.

Із 2006 року почав діяти оновлений сайт EULAR.

60-річчя EULAR святкували під час чергового конгресу в 2007 році в парку Гуєль у Барселоні. На цьому ж конгресі був представлений стратегічний план запобігання ревматичним захворюванням та їх лікування у світі, що дістав назву «Мобілізація планети». Відтоді почав активно діяти on-line курс із ревматичних захворювань.

Надзвичайно багато подій і відкриттів відбулося впродовж 2000-2010 років. Чимало подій відбулося вперше в історії ревматології. Так, уперше анти-ФНП-препарати отримали нову специфікацію – застосування не тільки при РА, а й при АС і псоріатичному артриті. Вперше були схвалені для лікування РА препарати з іншим механізмом дії – ритуксимаб і абатацепт. Абатацепт був затверджений у США та Європі в 2005 році для лікування РА в дорослих пацієнтів із неадекватною відповіддю на DMARDs або інгібітори ФНП-α. У січні 2010 року він був затверджений у Європі для ювеніального артриту середнього й тяжкого ступеня у хворих у віці ≥6 років. Саме в цей період з'явився новий термін – стратегія лікування ревматичних захворювань treat-to-target – лікування до досягнення мети, якою стала ремісія захворювання чи низька активність хвороби. Повністю людські моноклональні антитіла були вперше з успіхом апробовані в лікуванні ревматичних захворювань. Біологічні препарати вперше увійшли в рекомендації з лікування РА, АС, псоріатичного артриту.

Із 2010 до 2017 року в арсеналі лікарів з'явилися препарати класу JAK-інгібіторів. У травні 2012 року Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських препаратів США (FDA) дозволило до клінічного застосування новий препарат тофацитиніб (Tofacitinib; CP-690,550; Pfizer), який пригнічує JAK3. Після цього була запропонована нова класифікація базисних хворобомодифікувальних препаратів (табл.). Як зазначають автори нової класифікації, причинами до переосмислення чинної номенклатури стали еволюційний розвиток антиревматичної терапії, значне збільшення кількості нових хворобомодифікувальних препаратів, а також зміна способів їх створення, поява не тільки біологічних агентів, а й біосимілярів. Окрім того, перегляду класифікації DMARDs сприяло розроблення та впровадження в клінічну практику нових синтетичних DMARDs із цільовим механізмом дії – інгібіторів малих молекул або кіназного шляхів, насамперед інгібітора янус-кінази тофацитинібу [9].

Таблиця. **Номенклатура хворобомодифікувальних антиревматичних препаратів (ХМАРП)**

Синтетичні ХМАРП		Біологічні ХМАРП	
Традиційні синтетичні ХМАРП	**Цільові (таргетні) синтетичні ХМАРП**	**Біологічні оригінальні ХМАРП**	**Біосиміляри ХМАРП**
Метотрексат Лефлунамід Сульфасалазин Гідроксихлорохін Солі золота	Тофацитиніб	Інфліксимаб Адалімумаб Етанерцепт Голімумаб Цертулізумаб пегол Абатацепт Ритуксимаб Тоцилізумаб Анакінра	Біосиміляр інфліксимабу

У 2013 році Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) офіційно схвалило біосиміляр інфліксимабу для лікування РА.

Також було затверджено перший біологічний препарат, створений спеціально для лікування СЧВ, що по праву розглядається як одне з найвидатніших подій ревматології за останні 50 років – блокатор В-клітинного активуючого фактора (B-cell activating factor – BAFF) – белімумаб. Белімумаб – це повністю людські рекомбінантні моноклональні антитіла (IgG_1), механізм дії яких пов'язаний із запобіганням взаємодії розчинних BAFF із клітинними рецепторами аутореактивних перехідних і наївних В-клітин, що, у свою чергу, призводить до пригнічення властивої СЧВ В-клітинної гіперреактивності, зокрема синтезу аутоантитіл. Офіційними показаннями до застосування белімумабу при СЧВ є помірна/висока активність, наявність виражених серологічних порушень (позитивні результати визначення антинуклеарного фактора та/або антитіл до дволанцюгової ДНК) і недостатня ефективність попередньої стандартної терапії.

Ще однією видатною подією останніх років і новим проривом у лікуванні спондилоартритів стало застосування інгібіторів інтерлейкіну (ІЛ) 17. Відомо, що ентезит як запальна реакція реалізується переважно за рахунок ІЛ-17, що виділяється унікальною популяцією Т-клітин, які розташовуються в синовіально-ентезиальному комплексі. На сьогодні доведено, що імунологічний Th17-опосередкований механізм, у якому беруть участь цитокіни ІЛ-23 та ІЛ-17, є найважливішою ланкою патогенезу псоріазу, псоріатичного артриту, інших спондилоартритів, у тому числі АС. Рекомендації EULAR (2015) пропонують внести цей клас препаратів до алгоритму лікування хворих на псоріатичний артрит.

EULAR святкує 70-річчя! Пропонуємо згадати всіх президентів EULAR – відомих ревматологів, які визначали політику та спрямованість ревматології Європи та світу в останні 70 років.

1947-1949	Mathieu-Pierre Weil (Франція)
1949-1951	William S.C. Copeman (Сполучене Королівство)
1951-1953	Marcel Ferond (Бельгія)
1953-1955	Pedro Barcelo (Іспанія)
1955-1957	Johan H. Goslings (Нідерланди)
1957-1959	Jacques Forestier (Франція)
1959-1961	Alessandro Rabecchi (Італія)
1961-1963	Gunnar Edstrom (Швеція)
1963-1965	Frantisek Lenoch (Чехословаччина)
1965-1967	Georg Kersley (Сполучене Королівство)
1967-1969	Karl Cotsch (Австрія)
1969-1971	Stanislas de Seze (Франція)
1971-1973	Veikko A.I. Laine (Фінляндія)
1973-1975	Vassil T. Tzonchev (Болгарія)
1975-1977	Albert Boni (Швейцарія)
1977-1979	Eric G.L. Bywaters (Сполучене Королівство)
1979-1981	Валентина Насонова (СРСР)
1981-1983	Eimar Munthe (Норвегія)
1983-1985	Hartwieg Mathies (Німеччина)
1985-1987	Vincenzo Pipitone (Італія)
1987-1989	Michel G. Lequesne (Франція)
1989-1991	Colin G. Barnes (Сполучене Королівство)
1991-1993	Bela Gomor (Угорщина)
1993-1995	Juan G. Banos (Іспанія)
1995-1997	Leo van de Putte (Нідерланди)
1997-1999	Hubert Roux (Франція)
1999-2001	Thomas L. Vischer (Швейцарія)
2001-2003	Joachim R. Kalden (Німеччина)
2003-2005	Josef S. Smolen (Австрія)
2005-2007	Tore K. Kvien (Норвегія)
2007-2009	Ferdinand C. Breedveld (Нідерланди)
2009-2011	Paul Emery (Сполучене Королівство)
2011-2013	Maxime Dougados (Франція)
2013-2015	Maurizio Cutolo (Італія)
2015-2017	Gerd R. Burmester (Німеччина)
2017-2019	Hans Bijlsma (Нідерланди)

Література

1. Black R.L., O'Brien W.M., van Scott E.J., et al. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis. Double-blind study on 21 patients. JAMA. 1964; 189: 743-7.
2. Davies D.J., Moran J.E., Niall J.F., Ryan G.B. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? Br. Med. J. 1982; 285 (6342): 606.
3. Feldmann M., Maini R.N. Discovery of TNF-α as a therapeutic target in rheumatoid arthritis: preclinical and clinical studies. Joint Bone Spine, 2002; 69: 12-18.
4. Gubner R., August S., Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. Am. J. Med. Sci. 1951; 22: 176-82.
5. Hench Ph.S., Kendall E.C., Slocumb C.H., et al. The effect of hormone of the adrenal cortex, cortisone (17-hydroxy-II-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis and acute rheumatic fever. Trans. Assoc. Am. Physicias. 1949; 62: 64-80.
6. Kohler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature, 1975; 256: 495-497.
7. Nienhuis R.L., Mandema E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis, the antiperinuclear factor. Ann. Rheum. Dis. 1964, 23: 302-305.
8. Pendleton A., Arden N., Dougados M., et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann. Rheum. Dis. 2000; 59 (12): 936-944.
9. Smolen J.S., van der Heijde D., Machold K.P., Aletaha D., Landewe R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs // Ann. Rheum. Dis. 2014; 73: 3-5.
10. van der Woude F.J., Rasmussen N., Lobatto S., et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet, 1985; 1 (8426): 425-429.
11. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat. New Biol. 1971; 231 (25): 232-235.
12. Weinblatt M.E. Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: A Quarter Century of Development. Trans. Am. Clin. Assos. 2013; 124: 16-25.

Проект Закону України «Про первинну медичну допомогу на засадах сімейної медицини»: роз'яснення експерта



І.В. Сисоєнко

З досвіду розвинених країн відомо, що понад 80% медичних проблем, що виникають у людини, можна вирішити на первинному рівні охорони здоров'я. Саме тому завдяки розвитку первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД) багато держав здолали кризу в системі охорони здоров'я (СОЗ). Фундаментальний принцип первинної медичної допомоги на засадах сімейної медицини – ставитися до пацієнтів як до надійного партнера, зберігаючи при цьому відповідальність за результати лікування.

Сьогодні ПМСД як основа будь-якої СОЗ займається профілактикою і задовольняє близько 80-90% потреб населення в медичній допомозі. За економічними параметрами, ПМСД вважається раціональною, оскільки для забезпечення її функціонування потрібно приблизно 30% ресурсів галузі охорони здоров'я в цілому. Всесвітня організація охорони здоров'я в програмному документі «Здоров'я для всіх у XXI столітті» визначила розвиток ПМСД на принципах сімейної медицини одним із важливих завдань для європейських країн. Системи ПМСД у різних державах мають суттєві відмінності залежно від історичних умов розвитку, однак здебільшого їхня структура базується на принципах загальної практики – сімейної медицини (ЗПСМ).

Наразі в більшості держав частка лікарів ЗПСМ дорівнює 30-50% від загальної кількості фахівців. Їхня питома вага найбільша у Франції (54%), найменша – в Іспанії (15%); у США кількість лікарів ЗПСМ становить 39%. У Європі на 100 тис. населення в середньому припадає 68 сімейних лікарів (від 47 у Нідерландах до 115 у Бельгії).

За даними Міністерства охорони здоров'я (МОЗ), нині в Україні 616 центрів первинної медичної (медико-санітарної) допомоги: 445 сільських і 216 міських (при загальній потребі до 700). ПМСД надається в 16 406 закладах ЗПСМ. Лікарями ЗПСМ працюють 14 435 осіб. Середній показник укомплектованості сягає 74%.

У 2011 р. розпочалася комплексна реформа вітчизняної медичної галузі. Провідне місце в ній відведено налагодженню ефективної роботи сфери первинної медичної допомоги (ПМД) на засадах сімейної медицини.

Що вже здійснено?

1. Розроблено й ухвалено значну кількість нормативно-правових актів – законів України, постанов та розпоряджень Кабінету Міністрів України (КМУ), наказів МОЗ, а також низку методичних рекомендацій.

2. Започатковано реформування первинної ланки медичної допомоги на засадах ЗПСМ у чотирьох пілотних регіонах – у Вінницькій, Дніпропетровській, Донецькій областях і в м. Києві.

3. Видатки на функціонування сільських закладів охорони здоров'я (дільничних лікарень, медичних амбулаторій, ФАПів та фельдшерських пунктів) з 1 січня 2011 р. віднесено до видатків, що здійснюються з районних бюджетів і бюджетів міст республіканського (АР Крим) та обласного значення.

4. У вищих навчальних закладах запроваджено цикли спеціалізації з фаху «Загальна практика – сімейна медицина» для перепідготовки (підвищення кваліфікації) за затвердженою МОЗ України програмою (очно-заочна форма навчання з використанням дистанційних методів підготовки, в т. ч. через мережу Інтернет).

Для ефективного розвитку ПМД на засадах сімейної медицини необхідно розробити правові, організаційні, економічні та соціальні аспекти забезпечення громадян України й інших осіб, які перебувають на її території, первинною медичною допомогою, встановити пріоритети функціонування та розвитку сімейної медицини. Наразі законодавство України у сфері надання ПМД на засадах сімейної медицини базується на Конституції України та складається з Основ законодавства України про охорону здоров'я, інших законодавчих актів та ухвалених відповідно до останніх нормативно-правових актів.

Нещодавно було презентовано проект Закону України «Про первинну медичну допомогу на засадах сімейної медицини». Про мету, суть й очікувані наслідки його реалізації розповіла автор законопроекту – **Ірина Володимирівна Сисоєнко, заступник голови Комітету Верховної Ради з питань охорони здоров'я.**

Що стало передумовою для створення законопроекту?

– В Основах законодавства України про охорону здоров'я необхідності розвитку в нашій державі ПМД присвячено лише півсторінки, хоча останнім часом на всіх телеканалах і на перших шпальтах газет це питання активно висвітлюється, і Президент України наголошує на необхідності його вирішення. Очевидно, що чинної законодавчої бази недостатньо, щоб врегулювати всі важливі моменти та визначити, на яких засадах функціонуватиме галузь.

Проект Закону України «Про первинну медичну допомогу на засадах сімейної медицини» – моя особиста ініціатива, що, безперечно, є вимогою часу. Я вважаю, що саме законами України ми маємо формувати нові умови для роботи лікарів ЗПСМ, регулювати організаційні, управлінські питання, а ще – зобов'язувати державу забезпечувати належне фінансування галузі.

Законопроект готувався спільно з Асоціацією сімейних лікарів, Інститутом сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика, науковцями, практичними лікарями ЗПСМ. Після відкритого обговорення його буде винесено на розгляд профільного Комітету, парламенту.

Як відомо, подання альтернативних законопроектів значно зменшує шанси на успіх, тож я сподіваюся, що вдасться уникнути депутатських баталій, а законопроект об'єднає представників усіх політичних фракцій.

Головною метою та завданнями законопроекту є...

– ...створення умов для розвитку та функціонування ефективної ПМД на засадах сімейної медицини, що дозволить забезпечити тривалий медичний нагляд та опіку в усі періоди життя людини незалежно від характеру хвороби, стану органів і систем її організму.

У подальшому положення законопроекту мають стати основою для внесення змін до прийнятого в першому читанні проекту Закону України № 6327 про державні фінансові гарантії надання медичних послуг і лікарських засобів.

Які ключові положення містить цей документ?

– Законопроект визначає правові, організаційні, економічні та соціальні засади забезпечення громадян України й осіб, які перебувають на її території, ПМД, встановлює засади функціонування та розвитку сімейної медицини, зокрема:

- основні пріоритети сімейної медицини (ст. 4 розділу I);
- основні засади сімейної медицини (ст. 5 розділу I);
- мету та основні завдання ПМД на засадах сімейної медицини (ст. 6 розділу I);
- види ПМД, що поділяються на первинну долікарську медичну допомогу, первинну лікарську медичну допомогу та первинну спеціалізовану медичну допомогу (ст. 7 розділу I);
- суб'єктів ПМД (ст. 8 розділу I);
- облік і звітність суб'єктів ПМД у СОЗ (ст. 9 розділу I);
- державну політику в СОЗ з надання ПМД на засадах сімейної медицини (розділ II);
- організацію надання ПМД на засадах сімейної медицини (розділ III);
- порядок взаємодії суб'єктів ПМД із закладами охорони здоров'я, що надають інші види медичної допомоги населенню (розділ IV);
- права та обов'язки пацієнтів (розділ V);
- кадрове, фінансове, матеріально-технічне й інформаційне забезпечення суб'єктів ПМД (розділ VI);
- освіту та науку у сфері ПМД на засадах сімейної медицини (розділ VII);
- участь громадськості у сфері ПМД на засадах сімейної медицини та міжнародне співробітництво (розділ VIII);
- відповідальність за порушення законодавства у сфері ПМД на засадах сімейної медицини (розділ IX).

Чи містить законопроект положення про оплату послуг на первинному рівні, вибір лікаря?

– Особливу увагу хочу звернути на ст. 2 розділу I, яка звучить таким чином: «Держава гарантує безоплатне надання первинної медичної допомоги на засадах сімейної медицини в державних і комунальних закладах охорони здоров'я, з якими головний розпорядник бюджетних коштів уклав договір про медичне обслуговування населення».

Передбачається, що функціонування сімейної медицини базуватиметься на вільному виборі суб'єкта надання ПМД, усвідомленому виборі методів профілактики, діагностики, лікування захворювань відповідно до його рекомендацій, а також відповідальності пацієнта та членів його сім'ї за стан здоров'я, достовірне і своєчасне інформування спеціалістів сімейної медицини про його зміни.

Основні засади сімейної медицини – сімейний підхід, орієнтованість на пацієнта, профілактична спрямованість, доступність, рівність і відсутність дискримінації, багатопрофільність, безперервність, довготривалість, координація.

Новий законопроект містить важливі нововведення чи є узагальненням уже знайомих лікарям підходів?

– Варта уваги запропонована класифікація ПМД, у рамках якої виокремлюють такі її види, як: первинна долікарська; первинна лікарська; первинна спеціалізована (елементи вторинної спеціалізованої медичної допомоги на первинному рівні). У документі чітко окреслено професійні права лікарів ЗПСМ, місце стоматологів у системі надання ПМД; прописано повноваження КМУ, центральних органів виконавчої влади, органів місцевого самоврядування й об'єднаних територіальних громад щодо надання ПМД; презентовано рекомендації щодо здійснення контролю її якості. При цьому і мешканцям села, і мешканцям міст-мільйонників ПМД має надаватися на однаково високому рівні.

Детально охарактеризовано принципи взаємодії суб'єктів ПМД із закладами, що надають інші послуги (екстрена допомога, лікарні вторинного та третинного рівнів, установи із паліативної допомоги, реабілітаційні центри). Окремі статті законопроекту присвячено правам та обов'язкам пацієнтів і умовам їх реалізації.

Важливим нюансом є підготовка та перепідготовка профільних спеціалістів: вона має здійснюватися за державним замовленням з урахуванням положень Концепції, розробленої експертами з НМАПО ім. П.Л. Шупика та оприлюдненої під час парламентських слухань, присвячених медичній освіті (детальніше про це читайте в «Медичній газеті «Здоров'я України», № 7, № 8: «Навчання крізь усе життя. Як зміниться система підготовки українських медиків?». – **Прим. авт.**). Участь громадськості у сфері ПМД регламентується ст. 37-39 розділу VIII.

Які професійні права спеціалістів ПМД забезпечує законопроект?

– На безпечні умови надання ПМД та захист від протиправного посягання; на підвищені посадові оклади, надбавки за особливий характер праці, особливі умови праці, почесні звання, а також за вислугу років залежно від стажу роботи в державних і комунальних закладах охорони здоров'я; інші надбавки й доплати, премії та винагороди, розмір і порядок встановлення яких визначаються КМУ; на матеріальну допомогу для оздоровлення під час надання щорічної відпустки та для вирішення соціально-побутових питань (в обох випадках – у розмірі одного посадового окладу); на обов'язкове страхування.

Крім того, лікар ЗПСМ може відмовитися від ведення хворого, якщо той не виконує призначень або правил внутрішнього розпорядку медичного закладу. Щоправда, це можливо лише за умови, коли відсутня загроза для життя пацієнта та здоров'я населення.

Імплементацію в Україні багатьох корисних ініціатив гальмує брак коштів...

– На жаль, саме так. Тому принципово важливо, що впровадження норм Закону не потребує додаткових витрат з Державного бюджету України.

Які Ваші очікування стосовно законопроекту про ПМД?

– Він є комплексним і системним, містить вичерпну інформацію щодо функціонування ПМД. Працюючи над документом, ми намагалися створити логічний і зрозумілий алгоритм дій, який би працював незалежно від того, хто очолюватиме МОЗ й інші керівні інстанції.

Сподіваємося, що в перспективі прийняття законопроекту створить умови для підвищення якості, доступності, своєчасності та послідовності надання ПМД населенню України, для ефективного розвитку ПМД на засадах сімейної медицини та сприятиме подальшому просуванню реформи національної СОЗ.

Завдання-максимум – знизити рівні захворюваності, інвалідності та смертності, а також підвищити якість життя українців.

Як влучно зазначив один із членів робочої групи, що займалася розробкою законопроекту, «вітри змін не бувають для всіх попутними». Успіх і темп реформи СОЗ залежить від виваженості і мудрості рішень, здатності адаптувати міжнародні підходи до вітчизняних реалій, погодженості та координації дій на різних рівнях керівної вертикалі, наявності належного законодавчого базису, а головне, від політичної волі.

Підготувала ***Ольга Радучич***

Фармакоэкономическая эффективность и безопасность иммунобиологической терапии в ревматологии

По материалам научно-практической конференции «Междисциплинарные проблемы ревматологии» (17 мая, г. Киев)

Актуальность проблемы безопасности иммунобиологической терапии в ревматологии определяется постоянным увеличением количества пациентов, в лечении которых применяются генно-инженерные биологические препараты (БП). В Украине частота применения БП в ревматологии пока крайне низка по сравнению с развитыми странами, и она намного ниже реальных потребностей. Тем не менее есть все предпосылки ожидать увеличения частоты использования биологической терапии в нашей стране, тем более что в долгосрочной перспективе данный вид лечения обладает большей фармакоэкономической эффективностью по сравнению со стандартным подходом (P. Sun et al., 2010; Tran Duy et al., 2015).



Каким образом применение биологической терапии позволяет сократить затраты на лечение пациентов ревматологического профиля и насколько оправданы опасения многих врачей и пациентов по поводу возможных серьезных побочных эффектов БП – на эти вопросы ответил в ходе своего выступления **главный внештатный ревматолог Министерства здравоохранения Украины, заведующий кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Олег Борисович Яременко.**

Возрастающая востребованность БП обусловлена их высокой эффективностью, появлением новых показаний для применения (псориатический артрит, системная красная волчанка, системные васкулиты, увеиты) и, соответственно, расширением круга специалистов, стремящихся к внедрению в клиническую практику этих инновационных лекарственных средств. В Украине, по данным 2016 года, биологическую терапию получали около 500 пациентов ревматологического профиля, хотя потребности в применении БП составляют порядка 12 тыс. пациентов, согласно данным отчетов региональных управлений здравоохранения на запрос МЗ Украины в 2015 году. Наблюдающаяся в нашей стране тенденция в сторону «деунификации» означает возможность использования в лечении ревматических заболеваний международных рекомендаций, в которых много внимания уделяется биологической терапии. Еще один аргумент в пользу ожидания более широкого внедрения в украинскую клиническую практику БП – это фармакоэкономическая эффективность биологической терапии. В последние годы исследователи уделяют пристальное внимание этому вопросу, и в одном из популяционных исследований датских ученых показано, что использование ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) в лечении анкилозирующего спондилита по сравнению со стандартной терапией в перспективе 5, 10, 15 и 20 ближайших лет позволяет экономить миллионы евро за счет повышения работоспособности больных и сокращения частоты госпитализаций (Trun-Duo et al., 2015).



За последние годы на украинском фармацевтическом рынке увеличилось количество зарегистрированных БП, что предоставляет возможность врачам выбирать конкретный препарат в зависимости от клинической ситуации и индивидуальных особенностей пациентов. Следует отметить и то, что специалистам приходится сталкиваться с новыми для них ситуациями, в которых безопасность биологической терапии становится еще более актуальной. Например, в связи с увеличением распространенности и «омоложением» ревматических заболеваний все чаще встает вопрос о возможности назначения БП молодым женщинам, планирующим беременность и грудное вскармливание.

Впрочем, проблемы безопасности и переносимости биологической терапии актуальны не только для особых категорий больных: для любого пациента далеко не праздными являются вопросы о том, насколько высока вероятность развития серьезных инфекций и каким образом неблагоприятные реакции организма повлияют на качество жизни и работоспособность. БП, обладающие мощным иммуносупрессивным эффектом, не могут не вызывать определенных неблагоприятных явлений (НЯ), однако опасения по поводу того, что частота НЯ на фоне применения БП намного превышает таковую при использовании стандартных болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (БМПП), не всегда оправданы. Тем более что имеются данные, свидетельствующие о существенных различиях в этом отношении не только между представителями разных групп БП, но и между препаратами одной группы. Это продемонстрировано, в частности, в кохрановском метаанализе, в котором проводили непрямое сравнение БП в отношении частоты развития НЯ. Согласно полученным результатам, на фоне терапии блокатором ФНО этанерцептом наблюдается меньшая частота развития НЯ по сравнению с блокатором костимуляции Т-лимфоцитов абатацептом, ингибитором интерлейкина-1 анакинрой, В-клеточным агентом ритуксимабом и представителями группы блокаторов ФНО инфликсимабом и адалимумабом (J.A. Singh et al., 2009). Авторы сделали вывод о том, что этанерцепт отличается от других блокаторов ФНО наименьшим численным показателем коэффициента риска отмены терапии в связи с НЯ. В другом метаанализе, проведенном J.A. Singh, G.A. Wells и соавт. с использованием данных Cochrane, MEDLINE и EMBASE (результаты рандомизированных исследований за 16 лет вплоть до 2010 года), показано, что среди блокаторов ФНО инфликсимаб демонстрирует более высокую частоту отмены терапии в связи с НЯ и большее общее количество НЯ по сравнению с контролем (без терапии БП); для другого представителя группы – цертолизумаба пегол* характерен более высокий риск развития серьезных НЯ и серьезных инфекций по сравнению с контролем. Для этанерцепта, адалимумаба и голимумаба разница с контролем в отношении риска возникновения НЯ оказалась недостоверной. В 2014 году опубликованы данные еще одного метаанализа по оценке безопасности применения блокаторов ФНО (этанерцепта, адалимумаба, голимумаба, цертолизумаба пегол, инфликсимаба) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в рандомизированных плацебо-контролированных исследованиях с периодом наблюдения 24-76 нед. Показано, что в целом риски развития серьезных побочных эффектов и серьезных инфекций в исследованиях с вышеперечисленными блокаторами ФНО увеличены (по сумме всех результатов), однако наибольший вклад в увеличение общих показателей обеспечивают данные исследований с цертолизумабом пегол. У остальных блокаторов ФНО риск развития НЯ оказался гораздо ниже, а наименьшая частота развития осложнений наблюдалась на фоне терапии этанерцептом (L. Poiroux et al., 2014).

Инфекционные осложнения на фоне иммуносупрессивной и биологической терапии – одна из наиболее актуальных проблем в ревматологии, и в ряде случаев они могут служить причиной плохой приверженности пациентов к лечению, их убежденности в том, что цена стойкой ремиссии заболевания слишком высока. Однако результаты регистра BSRBR показывают, что возникновение серьезных инфекций в первые 6 мес приема блокаторов ФНО (этанерцепта, инфликсимаба и адалимумаба) – не повод для того, чтобы прекращать терапию. Установлено, что риск развития серьезных инфекций на фоне терапии блокаторами ФНО наиболее высок в первые 6 мес лечения; после 12 мес приема БП риск существенно снижается, а через 24 мес лечения наблюдается его двукратное

*Препарат не зарегистрирован в Украине.

снижение от исходного (J.B. Gallow et al., 2011). Следует отметить, что активация инфекций при проведении терапии БП – закономерный процесс и для каждой группы БП характерен более высокий риск тех или иных инфекционных осложнений. Блокаторы ФНО избирательно блокируют образование гранулем и увеличивают риск туберкулезной инфекции. Тем не менее появление на рынке этанерцепта позволяет говорить о возможности существенного изменения ситуации: в отличие от моноклональных антител (адалимумаба и инфликсимаба), этанерцепт, представляющий собой димерный растворимый рецептор, имеющий наибольшее сродство к ФНО, характеризуется наименьшим риском развития туберкулезной инфекции. По данным регистра RATIO, частота развития данного осложнения при применении этанерцепта составляет 9,3 на 100 тыс. пациенто-лет (против 215 и 187 на 100 тыс. пациенто-лет при приеме адалимумаба и инфликсимаба соответственно). Многократная разница в частоте случаев туберкулезной инфекции в пользу этанерцепта по сравнению с адалимумабом и инфликсимабом подтверждена и в регистре BSRBR (F. Tubach, 2009). В 2011 году Gottleib и соавт. опубликовали данные, свидетельствующие о том, что частота серьезных инфекций во всех исследованиях с использованием этанерцепта сопоставима с таковой при назначении плацебо; отдельный анализ рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований с применением этанерцепта по всем показаниям продемонстрировал сходные результаты. Авторы голландского регистра ABC, в котором анализировали долгосрочные данные о профиле безопасности этанерцепта при лечении пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (683,7 и 881,4 пациенто-лет применения) сделали вывод о том, что препарат обладает хорошей переносимостью у данной категории больных.

Результаты, полученные при анализе профиля безопасности этанерцепта, позволяют рассматривать биологическую терапию как подход, не только намного более эффективный по сравнению со стандартной терапией БМПП, но и сопоставимый с ней в отношении риска развития НЯ. При этом этанерцепт демонстрирует возможности применения как в монотерапии, так и в комбинации с БМПП с сохранением приемлемой переносимости лечения. Так, в метаанализе K.I. Aaltonen и соавт. (2012) показано, что частота отмены терапии при лечении комбинацией этанерцепта с метотрексатом (МТ) ниже таковой при назначении монотерапии МТ. Другие представители группы блокаторов ФНО продемонстрировали тенденцию к увеличению частоты прекращения лечения при применении в комбинации с МТ по сравнению с монотерапией МТ.

При рассмотрении вопроса о назначении биологической терапии практических врачей беспокоят еще несколько важных вопросов, касающихся сердечно-сосудистых (СС) и онкологических рисков, связанных с применением БП. Известно, что для пациентов с ревматическими заболеваниями характерен повышенный СС-риск и в структуре смертности таких больных СС-осложнения занимают ведущие позиции. Полученные на сегодня данные свидетельствуют о том, что относительный риск развития СС-событий на фоне применения блокаторов ФНО ниже на 60% по сравнению с таковым при использовании БМПП у больных РА, тогда как терапия глюкокортикоидами, которую широко применяют в лечении данного заболевания, существенно повышает частоту СС-осложнений (G.D. Greenberg et al., 2011). С этими данными перекликаются и результаты недавнего метаанализа C. Roubille и соавт. (2015), в который были включены данные рандомизированных клинических исследований по лечению РА, псориаза и псориатического артрита. По данным, представленным на конгрессе Европейской противоревматической лиги (EULAR) в 2012 году, СС-риск при применении блокаторов ФНО у пациентов с РА начинает уменьшаться уже через 6 мес терапии (на 13%), и данный эффект сохраняется при продолжении лечения (снижение составляет 12-15% каждые 12 мес). Интересные данные представлены в шведском исследовании (H. Raterman et al.), в котором показано, что снижение риска развития инфаркта миокарда на фоне приема блокаторов ФНО прямо пропорционально уменьшению активности заболевания, то есть зависит от ответа на анти-ФНО-терапию.

На сегодня можно с уверенностью утверждать, что достоверные данные о повышении риска онкологических заболеваний у пациентов, получающих биологическую терапию, отсутствуют. Это, в частности, показали X. Mariette и соавт. (2011) в ходе метаанализа исследований с использованием блокаторов ФНО. Результаты работы F. Wolfe и соавт. (2007) заставляют задуматься, что возможным исключением является немеланомный рак кожи, и одновременно подтверждают, что риск развития солидных опухолей и лимфопролиферативных злокачественных заболеваний на фоне приема этанерцепта и инфликсимаба не увеличивается. Суммарное (по результатам применения всех биологических препаратов) повышение риска немеланомного рака кожи нашло подтверждение и в метаанализе X. Mariette и соавт. (2011). Согласно результатам регистра BSRBR этанерцепт демонстрирует меньший риск возникновения лимфопролиферативных опухолей и СС-заболеваний по сравнению со стандартной терапией болезнь-модифицирующими препаратами, а долговременный риск серьезных инфекций на фоне его применения оказался сопоставимым при использовании обоих подходов к лечению.

В дополнение к вопросу о безопасности анти-ФНО-терапии следует отметить, что этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб проникают в грудное молоко в незначительных количествах, в связи с чем эксперты EULAR признают совместимость их приема с грудным вскармливанием; назначения ритуксимаба, анакинры, тоцилизумаба, абатацепта, белимумаба, устекинумаба рекомендовано избегать в связи с недостаточностью данных в отношении этих препаратов.

Профессор О.Б. Яременко в своем выступлении коснулся также вопроса профилактики реактивации гепатита В при проведении иммуносупрессивной терапии и ознакомил слушателей с алгоритмом профилактических мероприятий. Данная проблема будет более подробно рассмотрена в следующем тематическом номере «Кардиология. Ревматология. Кардиохирургия» газеты «Здоровье Украины».

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

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

WUKENB0317043

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2017 РІК!

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці – 270 грн
- на 6 місяців – 540 грн
- на 12 місяців – 1080 грн

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

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 300 грн, на півріччя – 150 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 250 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 150 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс – **49291**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 150 грн

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



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

www.health-ua.com

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

Гиполипидемическая терапия у пациентов высокого кардиоваскулярного риска: код успеха

15 июня в г. Днепре при поддержке компании «Файзер» состоялась научно-практическая конференция для врачей-кардиологов, посвященная актуальным вопросам современной кардиологии.



Заведующий кафедрой внутренней медицины 2 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Викторович Курята рассказал о современных подходах к лечению и профилактике ишемической болезни сердца (ИБС).

– Современные достижения в лечении кардиологических заболеваний и особенно ИБС оказывают большое влияние на продолжительность жизни населения во всем мире. Ярким примером является увеличение этого показателя в США в среднем на 4 года за период с 1970 по 2000 г., что произошло в основном за счет адекватного менеджмента ИБС (Lenfant et al., 2012). Ключевую роль при этом сыграло повышение качества оказания неотложной помощи пациентам с острыми формами ИБС: известно, что от адекватности и эффективности терапии на данном этапе зависит не только ближайший, но и отдаленный прогноз пациентов.

За последние десятилетия в развитых странах широко внедрены перкутанные коронарные вмешательства (ПКВ), что позволило снизить летальность при острых формах ИБС в кардиологических стационарах с 13 до 3-6%.

У пациентов со стабильными формами ИБС перкутанные вмешательства абсолютно обоснованы только в 50% случаев, так как процедура реваскуляризации при стабильной ИБС в большей степени влияет на качество жизни и функциональную активность пациента, тогда как ее роль в увеличении продолжительности жизни сопоставима с таковой адекватной медикаментозной терапии. Однако и для больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), адекватная медикаментозная терапия имеет огромное значение, даже если им своевременно была проведена процедура реваскуляризации. Пациенты, перенесшие ОКС, характеризуются худшим прогнозом по сравнению с больными со стабильной ИБС без острых сердечно-сосудистых событий в анамнезе, поскольку атеросклеротический процесс у них продолжает прогрессировать и атерогенный потенциал на протяжении первого года после перенесенного события остается очень высоким. Высокий сердечно-сосудистый риск у этих больных сохраняется и на протяжении последующих лет, поэтому они нуждаются в особенно интенсивной терапии, которая должна включать все рекомендованные жизнеспасающие препараты: антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, бета-блокаторы.

Когда мы говорим об интенсивности лечения постинфарктных пациентов, то прежде всего имеем в виду необходимость применения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) и высоких доз статинов.

ДАТ с включением ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ингибитора $P2Y_{12}$-рецепторов является сегодня стандартным подходом в ведении пациентов после ОКС. Дискутируемым остается вопрос о длительности ДАТ, которая определяется характером установленного стента. Пациенты, которым был установлен стент с лекарственным покрытием, нуждаются в более длительной ДАТ.

Что касается статинов, то их раннее применение (в течение 24 ч после госпитализации) в высоких дозах у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) снижает риск осложнений и смерти на 77% (G.C. Fonarow et al., 2005). Первым крупным исследованием, в котором была показана эффективность ранней высокодозовой статинотерапии при ОКС, стало исследование MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering, 2001). В нем приняли участие 3086 больных, которые после рандомизации в первые 24-96 ч после развития ОКС (нестабильная стенокардия или ИМ без зубца Q) в дополнение к стандартной терапии получали плацебо или аторвастатин в дозе 80 мг/сут в течение 16 нед. Первичными конечными точками служили смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с реанимацией, документированная повторная симптомная ишемия с необходимостью повторной госпитализации. В результате проведенного лечения средний уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в группе аторвастатина снизился на 40%. Частота неблагоприятных исходов в группе аторвастатина оказалась достоверно меньшей, чем в группе плацебо (14,8 и 17,4% соответственно; p=0,048), преимущественно за счет достоверного снижения риска документированной симптомной ишемии с необходимостью повторной госпитализации (6,2% в группе аторвастатина и 8,4% в группе плацебо; p=0,02). Интересно, что в схожем по дизайну исследовании A to Z (2004) применение симвастатина в высокой дозе у пациентов с ОКС не обеспечило результатов, подобных тем, которые были получены в исследовании MIRACL (рис. 1). Таким образом, стало очевидным, что между статинами существует разница в отношении влияния на прогноз пациентов после ОКС и для достижения необходимого эффекта очень важно правильно выбрать препарат.

В крупном исследовании PROVE-IT со средним периодом наблюдения 24 мес аторвастатин в дозе 80 мг продемонстрировал преимущества в снижении первичной конечной точки у пациентов с ОКС (случаи смерти от любой причины; ИМ; документированная нестабильная стенокардия, требующая госпитализации; реваскуляризация, выполненная в пределах 30 дней от рандомизации; инсульт) перед правастатином в дозе 40 мг. Согласно результатам исследования целевые значения ХС ЛПНП были достигнуты в обеих группах, однако на фоне приема аторвастатина в дозе 80 мг наблюдались более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП и достоверное уменьшение частоты комбинированной конечной точки на 16% по сравнению с группой приема правастатина (рис. 2).

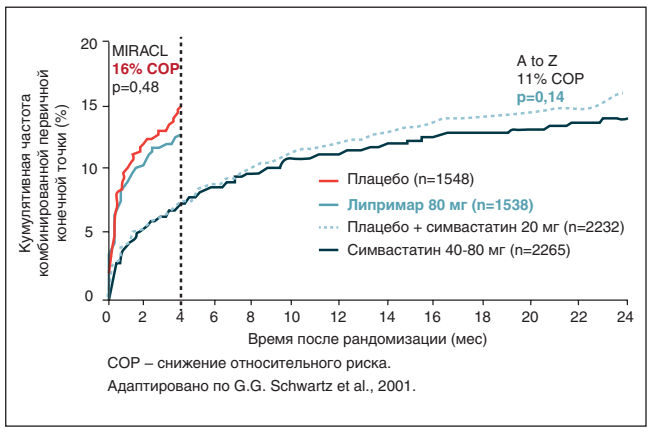


Рис. 1. Клиническая польза статинотерапии в исследованиях MIRACL и A to Z

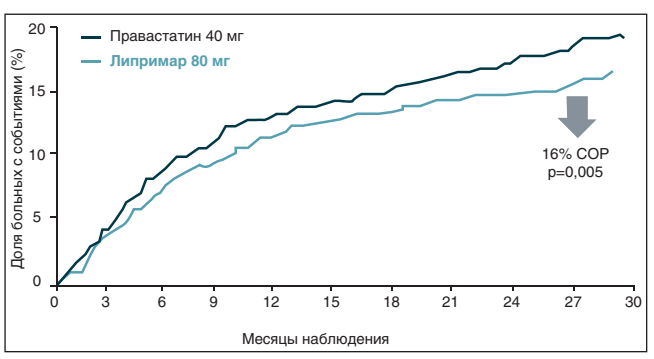


Рис. 2. Исследование PROVE-IT: влияние аторвастатина и правастатина на первичную конечную точку у пациентов с ОКС

На основании результатов этих трех исследований можно утверждать, что аторвастатин в наибольшей степени снижает риск осложнений и сердечно-сосудистой смерти у пациентов, перенесших ОКС. Данный эффект, вероятно, связан с индивидуальными уникальными свойствами аторвастатина и его способностью оказывать выраженное влияние не только на уровень ХС ЛПНП, но и на другие звенья патогенеза атеросклеротического процесса, одним из которых является воспаление. По итогам исследований PROVE-IT и A to Z установлено, что аторвастатин примерно в 2 раза эффективнее симвастатина в отношении снижения уровня С-реактивного белка (S.E. Nissen, 2004; de Lemos et al., 2004; C.P. Cannon et al., 2004), и это очень важно, учитывая, что уровень С-реактивного белка коррелирует с показателями скорости прогрессирования атеросклероза приблизительно так же сильно, как и уровни атерогенных липидов крови.

Авторы исследования MIRACL также сообщают о том, что на фоне применения аторвастатина наблюдалось достоверное влияние на уровень окисленных форм ЛПНП, которые вовлечены во многие этапы процесса воспаления при атеросклерозе и обладают выраженными провоспалительными и проатерогенными свойствами (S. Tsimkas et al., 2004).

Согласно современным европейским рекомендациям по лечению дислипидемий (2016) статины являются препаратами первой линии терапии для достижения целевых уровней ХС ЛПНП. Высокие дозы статинов следует назначать в ранние сроки всем пациентам с ОКС при отсутствии противопоказаний или непереносимости в анамнезе, независимо от исходных значений ХС ЛПНП. Пожилым пациентам статины следует назначать в соответствии с теми же принципами, которые используются при лечении больных более молодого возраста. Данные формулировки отражают современное понимание роли статинотерапии в замедлении атеросклеротического процесса, которая не ограничивается влиянием на уровень ХС ЛПНП.

Следует отметить, что все пациенты с ИБС, в том числе со стабильным течением заболевания, относятся к категории высокого риска, что определяет необходимость назначения им статинов в высоких дозах. Преимущество данного подхода было продемонстрировано, в частности, в исследовании TNT, в котором приняли участие более 10 тыс. пациентов со стабильной ИБС.

В исследовании TNT высокодозовая терапия аторвастатином (80 мг) продемонстрировала выраженные преимущества перед низкодозовой (10 мг) в снижении частоты наступления первичной конечной точки (смерть от ИБС, нефатальный ИМ, реанимация после остановки сердца, фатальный или нефатальный инсульт). В этом исследовании также показана польза от применения интенсивной статинотерапии у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование: данная стратегия обеспечивала снижение частоты различных осложнений у пациентов, включая окклюзию шунтов и смерть.

В реальной практике наблюдаются отклонения от рекомендаций в отношении стартовых доз статинов. Необходимо понимать, что в определенных случаях снижение интенсивности статинотерапии подвергает пациентов гораздо более серьезным рискам по сравнению с риском возможных побочных эффектов статинов. Например, наличие у пациентов ИБС и сахарного диабета (СД) ухудшает прогноз и повышает риск смерти в ближайшие 10 лет, а что касается неблагоприятных реакций со стороны мышечной системы или печени, которых часто опасаются врачи, то они при назначении оригинального аторвастатина наблюдаются крайне редко и их частота практически не зависит от дозы (C.B. Newman et al., 2006).

Эксперты Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации по изучению СД (EASD)

рекомендуют статинотерапию пациентам с СД обоих типов до достижения целевых уровней ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л или снижения уровня этого показателя на ≥50% (ESC/EASD, 2013). При этом интенсификация терапии статинами должна рассматриваться в качестве первоочередной меры, то есть до назначения комбинированной гиполипидемической терапии. Очевидно, что для достижения этих целей в большинстве случаев необходимо назначать статины с наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом, например аторвастатин. Одной из работ, результаты которых послужили основанием для того, чтобы рекомендовать прием статинов пациентам с СД 2 типа в качестве стандартного подхода, стало исследование CARDS. В этом исследовании длительное (более 4 лет) применение аторвастатина обеспечило достоверное снижение частоты развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа на 37%.

Еще одна категория пациентов, для которых характерен крайне высокий сердечно-сосудистый риск,– это больные с сопутствующим нарушением почечной функции. Наличие хронической болезни почек (ХБП) существенно увеличивает сердечно-сосудистый риск, поэтому пациентам старше 50 лет со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2), которые не получают диализ и не переносили трансплантацию почки, рекомендуется лечение статинами или комбинацией статин + эзетимиб, даже если у них нет сердечно-сосудистых заболеваний или СД. Пациентам с ХБП младше 50 лет статины назначают при наличии доказанной ИБС, СД, ишемического инсульта в анамнезе и других выраженных факторов сердечно-сосудистого риска (KDIGO, 2012). ХБП – частое сопутствующее состояние у больных ИБС. Об этом следует помнить и постараться оценить функцию почек на самых первых этапах ведения пациентов, тем более что применение статинов при ХБП имеет ряд особенностей.

Так, аторвастатин является препаратом выбора у пациентов с ХБП, что обусловлено его влиянием на уровень триглицеридов (именно эта фракция липидов повышается в наибольшей степени при почечной недостаточности). Кроме того, назначение аторвастатина, в отличие от розувастатина, не требует коррекции дозы препарата у пациентов со сниженной СКФ. В исследовании PLANET I показано, что на фоне применения максимальной дозы розувастатина частота всех осложнений со стороны почек практически в 2 раза превышала таковую при использовании аторвастатина в дозе 80 мг. Согласно данным Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA, 2003) применение аторвастатина в дозе 80 мг обусловливает наименьшую частоту развития протеинурии и гематурии по сравнению с другими статинами, назначаемыми в максимальных дозах.

Таким образом, выстраивая схему лечения пациента с ИБС, врач должен сопоставить все существующие риски, оценить наиболее важные метаболические показатели и функцию почек, чтобы сделать правильный выбор статина и назначить его в оптимальной для конкретного пациента дозе. При этом перед любым специалистом всегда встает вопрос о выборе между оригинальным препаратом и генериком.

Вопрос о том, насколько одинаковые эффекты оказывают генерики и оригинальные препараты, очень важен и для врачей, и для пациентов, особенно когда речь идет о больных высокого риска. Назначая жизнеспасающие препараты пациентам с ИБС, особенно с нестабильным ее течением, с ОКС или ИМ в анамнезе, врач должен быть уверен, что они обеспечат такие же эффекты, которые были продемонстрированы в клинических исследованиях. Полностью рассчитывать на это можно только при применении препаратов, которые использовались в этих исследованиях. Например, знаковые исследования в области гиполипидемической терапии, изменившие представления о роли статинов в снижении сердечно-сосудистого риска, проводились с оригинальным аторвастатином (Липримар®). Липримар® – единственный кристаллический аторвастатин. Препараты-генерики содержат аморфный аторвастатин, при распаде которого обнаруживается в 9 раз больше примесей, чем в оригинальном препарате (T. Harley и C. Colson, FDA).

Можно ли быть уверенным в терапевтической эквивалентности генерических препаратов, часто отличающихся по составу от оригинальной молекулы? Это один из наиболее острых вопросов для врачей, и недаром в 2014 г. эксперты FDA ввели маркировку лекарственных средств в зависимости от наличия или отсутствия подтверждения его терапевтической эквивалентности оригинальному препарату. Так, препаратам с подтвержденной терапевтической эквивалентностью присвоен код «А»; препаратам, для которых были получены сведения о проблемах биоэквивалентности (понадобились дополнительные исследования),– код «АВ»; препаратам с неподтвержденной терапевтической эквивалентностью – код «В». При этом Американская медицинская ассоциация не рекомендует заменять оригинальные препараты на генерики с кодом FDA «В» (В.Г. Передерий и соавт., 2004). Эта позиция основана на многочисленных данных, продемонстрировавших увеличение частоты осложнений при замене оригинальных препаратов генерическими.

По данным P. Crawford и соавт. (1996), при принятии врачами решений о переводе пациента с оригинальных препаратов на генерики у 2/3 пациентов возникали те или иные осложнения и нежелательные явления.

Таким образом, раннее назначение статинов после ОКС значительно улучшает отдаленный прогноз, снижает риск сердечно-сосудистых событий и смерти. Терапия высокими дозами статинов показана не только пациентам с ОКС, но и при стабильном течении ИБС, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, значительно повышающих сердечно-сосудистый риск (в частности, СД 2 типа и ХБП). Аторвастатин наиболее предпочтителен для проведения гиполипидемической терапии у пациентов высокого риска как препарат, который влияет на маркеры системного воспаления, не требует перерасчета дозы при нарушении почечной функции и обладает оптимальным профилем безопасности.

Оригинальный аторвастатин – Липримар® – препарат, эффективность и безопасность которого подтверждена в крупных клинических рандомизированных исследованиях. Липримар® имеет широкий диапазон дозировок (от 10 до 80 мг), что позволяет применять его у разных категорий кардиологических больных, при разной степени выраженности гиперхолестеринемии и величине сердечно-сосудистого риска.

Подготовили ***Мария Маковецкая*** *и* ***Наталья Очеретяная***



Урядовий вісник: про проблеми та шляхи їх вирішення

На засіданні Комітету Верховної Ради (ВР) з питань охорони здоров'я (далі – Комітету), яке відбулося 20 червня, народні депутати України заслухали інформацію Рахункової палати України та Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України про результати аудиту ефективності використання коштів медичної субвенції, спрямованих на забезпечення лікування хворих на ниркову недостатність методом гемодіалізу, та ознайомилися з висновками аудиту ефективності використання коштів державного бюджету на здійснення заходів Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворюванню на туберкульоз на 2012-2016 рр.

Гемодіаліз: купуємо кота в мішку?



Результати аудиту ефективності використання коштів медичної субвенції, спрямованих на забезпечення лікування хворих на ниркову недостатність методом гемодіалізу, представив **Ігор Богданович Стефанюк, заступник директора департаменту з питань використання коштів державного бюджету в регіонах**.

«За останні півтора роки Рахунковою палатою здійснено 3 контрольні заходи: щодо використання коштів на надання екстреної медичної допомоги; на терапію хворих на цукровий і нецукровий діабет; на лікування пацієнтів із нирковою недостатністю методом гемодіалізу (відповідний звіт було заслухано в березні 2017 р.). Перевіряли заклади у Вінницькій, Дніпропетровській, Львівській, Полтавській, Черкаській областях і в м. Києві», – зазначив І.Б. Стефанюк.

Лікування хворих на хронічну ниркову недостатність (ХНН), кількість яких в Україні динамічно зростає, методом гемодіалізу на сьогодні залишається дієвим і відносно доступним інструментом підтримки.

• Щорічно реєструється 250 нових випадків ХНН V ст. на 1 млн населення.

• Зниження функції нирок до 10-15% є показанням до призначення гемодіалізу.

• У 2015 р. 63% з 7610 пацієнтів із ХНН отримували лікування методом гемодіалізу.

• Процедура триває не менше 4 год.

Відповідно до інформації, наданої співробітниками Рахункової палати, лікування хворих на ХНН методом гемодіалізу здійснюється в амбулаторному режимі в медичних закладах (спеціалізованих відділеннях) під постійним контролем медичного персоналу на високовартісних апаратах «штучна нирка» виключно закордонного виробництва з частотою 3 р/тиж. Середня вартість медикаментів і витратних матеріалів на процедуру для одного хворого у 2016 р. становила близько 1500 грн (на рік – понад 260 тис. грн). Очевидно, що цей контингент пацієнтів потребує державної підтримки.

У 2016 р. на виконання програми було передбачено 1 млрд 253 млн грн, натомість у 2017 р., хоча ціни зросли, а кількість хворих збільшилась, обсяг цільових коштів склав лише 1 млрд 45 млн грн., що створює ризики недофінансування.

До 2015 р. включно видатки на проведення в комунальних медичних закладах процедур гемодіалізу здійснювалися з місцевих бюджетів у складі видатків на охорону здоров'я, які враховувалися як цільові видатки під час визначення дотації вирівнювання з державного бюджету, без виокремлення як цільові видатки. З 2016 р. цільові видатки на лікування хворих на ХНН методом гемодіалізу закладено в медичну субвенцію з державного бюджету місцевим бюджетам.

За результатами виконання аудиту виявлено низку недоліків.

1. Недосконалість інструментів формування потреби в цільових коштах

Жодним нормативно-правовим актом Кабінету Міністрів України (КМУ) і МОЗ не передбачено, за яким окремим розрахунком має визначатися обсяг цільових коштів для лікування хворих на ХНН. Розподіл між областями та м. Києвом цільових видатків здійснювався на підставі даних про кількість хворих, отриманих із регіонів, однак критерії обрахунку таких даних МОЗ не доведено. У результаті деякі регіони не використали усі кошти, при тому що в інших їх не вистачило; довелося кілька разів здійснювати перерозподіл.

Є прогалини й щодо звітності. Не передбачено окремого коду видатків місцевих бюджетів для відображення цільових коштів, затверджених місцевими радами та використаних для лікування пацієнтів із ХНН методом гемодіалізу, що унеможливлює адекватний фінансовий контроль. За рахунок медичної субвенції фінансуються також витрати на лікування цукрового діабету (ЦД), існуюча формула дозволяє розрахувати, які ресурси виділяє держава і який обсяг коштів використовується додатково з місцевих бюджетів. Водночас ситуація стосовно видатків на проведення гемодіалізу інакша: зробити висновок, достатньо чи ні передбачених державою коштів, неможливо.

2. Залежність медичних закладів від постачальників витратних матеріалів та неврегульованість процедури закупівлі медичних послуг з проведення гемодіалізу

Апарати «штучна нирка», які знаходяться в медичних закладах, представлені 5-6 видами, усі – іноземного виробництва; 87% з них одержані безкоштовно або в тимчасове користування (тож можуть бути затребувані орендодавцями будь-якої миті). Придбати витратні матеріали для всіх апаратів не вдається, тож зазвичай керівники закладів домовляються про закупівлю 1-2 видів. Середня вартість витратних матеріалів варіює (у 2015 р. на 1 процедуру – від 1176 до 1951 грн, у 2016 р. – від 1130 до 2540 грн) залежно від марки установленого в закладі апарата – B/Braun, Fresenius (Німеччина), Gambro (Швеція, Італія), Nipro (Японія).

Нечітко визначено предмет закупівель: надаються кошти на процедури, а купуються витратні матеріали.

3. Відсутність на місцях належного контролю з використання коштів, медикаментів і витратних матеріалів

Спостерігається дисбаланс комплекту витратних матеріалів, значна їх кількість залишається на складах. Наприклад, унаслідок відсутності належного контролю й непродуктивного використання коштів у Вінницькій обласній клінічній лікарні ім. М.І. Пирогова є некомплектний залишок витратних матеріалів на суму 3,2 млн грн, який неможливо використати в такому вигляді. У Львівській області у 2015 р. для проведення гемодіалізу було закуплено витратні матеріали на суму 856 тис. грн для певних апаратів, однак останні так і не були встановлені та введені в експлуатацію.

4. Ускладнений доступ хворих до отримання послуги

Відповідно до наказу НАМН України та МОЗ № 65/462 «Про поліпшення якості та організації системи медичної допомоги дорослим хворим нефрологічного профілю», прийнятого у 2003 р., передбачалося створення базових центрів для проведення гемодіалізу на обласному, районному рівнях, однак положення документа реалізовано фрагментарно. Тому наразі спостерігаються дефіцит діалізних місць, обладнання та перенавантаження діючих установ. Зокрема, у Вінниці центр працює в режимі 24/7 у 4 зміни, остання з яких завершується близько 3:00.

«Потрібно закуповувати не витратні матеріали, а послугу (немає різниці, в комунального, державного чи приватного закладу); забезпечити зрозумілі та прозорі механізми її оплати; вдосконалити звітність за моделлю, яка використовується щодо ЦД; переглянути структуру організації допомоги хворим нефрологічного профілю; створити реєстри пацієнтів. Відповідні пропозиції озвучено КМУ, МОЗ і Міністерству фінансів», – підсумував І.Б. Стефанюк.

Роман Романович Ілик, заступник міністра охорони здоров'я, визнав факт існування численних недоліків та озвучив пропозиції МОЗ для їх усунення: «Формулою розподілу обсягу медичної субвенції з державного бюджету місцевим бюджетам, затвердженою постановою КМУ від 19.08.2015 № 618, передбачено визначення за окремим розрахунком обсягу цільових коштів обласного бюджету для лікування хворих на ХНН, проте не зазначено, як саме здійснюється цей розрахунок. Під час формування та затвердження відповідних місцевих бюджетів на запланований бюджетний період не допускається зменшення обсягу цільових коштів для лікування хворих на ХНН методом гемодіалізу. На думку спеціалістів, введення особливого порядку закупівлі (не витратних матеріалів для діалізу, а медичної послуги) дозволило б забезпечити достатню конкуренцію, прозорість і зняло б напругу в суспільстві щодо цього питання. Актуальним є створення сателітних відділень амбулаторного гемодіалізу за умови оптимізації міжрайонного транспортного сполучення та покращення стану доріг».

«Гемодіаліз – сфера, яка готова до переходу на оплату медичної послуги вже з 2018 р.», – запевнив **Павло Анатолійович Ковтонюк, заступник міністра охорони здоров'я**. Проте **Ігор Михайлович Шурма, член Комітету**, виступив з різкою критикою такої заяви: «Для проведення гемодіалізу необхідно встановити систему очистки води, придбати відповідне оснащення та витратні матеріали. Усе це має хтось оплачувати. Перш за все варто створити реєстр пацієнтів й оперативно (як мінімум щоквартально) його оновлювати, вирахувати середню вартість послуги і на її основі формувати бюджет. Якщо область, наприклад, хоче обрати собі певного постачальника, то нехай він безоплатно зробить ремонт приміщення, встановить обладнання і водоочисну систему, а тоді вже претендує на поставку витратних матеріалів. За таким принципом працює рентгенологія. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз – найдорожча допомога, яку надають у державних і комунальних закладах України (навіть порівняно з лікуванням онкопатології). Досвід 8 років практичної роботи у м. Харкові показує, що ця галузь фінансується приблизно на 60%; на мою думку, запланований обсяг коштів (1 млрд грн) необхідно збільшити щонайменше до 1,6 млрд грн. Тож я мало вірю, що механізм оплати за послугу гемодіалізу запрацює з 2018 р.».

«Гемодіаліз не вирішує проблему ХНН, дієвим методом лікування є трансплантація нирки. Насамперед потрібно сформувати реєстри, надавати допомогу людям, які очікують пересадки органу і, головне, займатися розвитком трансплантології», – надав слушну пораду **Андрій Федорович Шипко, член Комітету**.



Законотворча діяльність

Членами Комітету було розглянуто законопроекти, з опрацювання яких Комітет не є головним:

• проект Закону про внесення змін до ст. 2 Закону України «Про публічні закупівлі» щодо здійснення державних закупівель із залученням спеціалізованих організацій, які здійснюють закупівлі (реєстраційний номер 6494);

• проект Закону про внесення змін до ст. 1 Закону України «Про публічні закупівлі» щодо переліку спеціалізованих організацій, що здійснюють закупівлі (реєстраційний номер 6245).

Одним рядком

Створено робочу групу з підготовки до другого читання проекту Закону України про державні фінансові гарантії надання медичних послуг та лікарських засобів (реєстраційний номер 6327, доопрацьований) з народних депутатів України – членів Комітету; її співголовами обрано О.В. Богомолець та С.І. Березенка. Наразі група активно працює, чергову зустріч заплановано на 11 липня.

Про висновки аудиту ефективності використання коштів державного бюджету на здійснення заходів Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворюванню на туберкульоз на 2012-2016 рр. читайте в наступному номері «Медичної газети «Здоров'я України».

Підготувала ***Ольга Радучич***

VII Научно-практическая конференция Ассоциации аритмологов Украины

18-19 мая в г. Киеве состоялась VII Научно-практическая конференция Ассоциации аритмологов Украины, которая была посвящена проблемам нарушения ритма сердца и проводимости на фоне коморбидных состояний. Научными организаторами мероприятия выступили ведущие специалисты ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» и ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины». Таким образом, украинские ученые продолжили курс, взятый на повышение уровня образования семейных врачей, терапевтов и специалистов общей практики.



В ходе конференции также состоялось совместное заседание Ассоциации аритмологов Украины и Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA).

Мероприятие открыл **академик НАМН Украины, директор ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», профессор Владимир Николаевич Коваленко**, который отметил, что, несмотря на большие усилия со стороны мирового кардиологического сообщества, проблема нарушений ритма сердца и проводимости остается одной из наиболее актуальных в кардиологии, и аритмии остаются одной из ведущих причин сердечно-сосудистой смертности во всем мире. В настоящее время в развитых странах акцент в лечении аритмий делается на высокотехнологических методах, которые освоены и украинскими специалистами. В нашей стране есть все предпосылки для широкого использования в клинической практике современных методик: катетерной абляции, имплантации искусственных водителей ритма (ИВР), кардиовертеров-дефибрилляторов. Эти методы были освоены в первую очередь специалистами ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» и ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины», которые сегодня делают большой вклад в обучение врачей из региональных центров. На протяжении последних лет проведена большая работа по развитию в регионах специализированных центров и отделений с возможностями применения передовых методов лечения нарушений ритма сердца и проводимости. Сегодня процесс внедрения в клиническую практику высокотехнологических методов лечения аритмий замедлился в связи с тяжелой экономической ситуацией в Украине и событиями на юго-востоке страны, которые негативно отразились на финансировании медицинской отрасли. Однако и в этой ситуации есть возможность решать многие актуальные задачи, в числе которых – улучшение уровня диагностики аритмий на уровне первичного звена здравоохранения, обеспечение преемственности в оказании медицинской помощи пациентам с нарушениями ритма на всех уровнях системы здравоохранения, разработка дополнительных клинических протоколов по лечению аритмий.

Руководитель отдела нарушений ритма сердца и проводимости ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев одно из своих выступлений посвятил проблемам развития инвазивной аритмологии в Украине, отметив, что в нашей стране на протяжении последних двух лет наблюдается увеличение уровня смертности при нарушениях сердечного ритма. В структуре смертности от аритмий ведущее место занимает внезапная сердечная смерть (ВСС), частота встречаемости которой за период с 2012 по 2015 г. увеличилась на 44%. Такое существенное увеличение частично обусловлено улучшением диагностики ВСС; с другой стороны, на этот показатель не могли не повлиять события на юго-востоке Украины и ситуация в стране в целом.

Тем не менее работа по улучшению диагностики и лечению аритмий продолжается, и в 2016 г. в Украине было выполнено почти 8 тыс. инвазивных вмешательств у пациентов с нарушениями ритма с диагностической и лечебной целями. Сегодня в Украине такие вмешательства проводятся в 41 специализированном центре, специалисты которых владеют всеми передовыми методиками, использующимися в мире. Большинство дорогостоящих процедур финансируется местными бюджетами, что соответствует требованиям времени. Основное количество вмешательств проводится в центрах НАМН Украины: ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины» (г. Киев) и ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины» (г. Харьков).

Профессор О.С. Сычев осветил некоторые аспекты рекомендаций Европейского общества кардиологов по кардиостимуляции и ресинхронизирующей терапии (2013), обратив внимание слушателей на то, что сегодня наиболее важное значение для принятия решения о необходимости имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) имеет корреляция между симптомами и брадиаритмией (табл. 1). При этом отсутствует четкое пограничное значение частоты сердечных сокращений (ЧСС), ниже которого имплантация ИВР показана на 100%. Своевременность установки ЭКС в значительной степени зависит от выявляемости брадикардии на уровне первичного звена здравоохранения, и это не связано с какими-либо трудностями: для установления диагноза брадикардии достаточно стандартной электрокардиографии (ЭКГ), если брадикардия постоянна. Если же брадикардия имеет интермиттирующий характер, то для ее регистрации необходима более длительная регистрация ЭКГ, проведение провокационных проб или электрофизиологического исследования (ЭФИ). Очень важно, чтобы терапевты и семейные врачи проявляли настороженность у пациентов с характерными симптомами: утомляемостью, головокружениями, синкопе, пресинкопе, внезапной одышкой и болью в груди без нагрузки, со сниженной толерантностью к нагрузкам, сердцебиениями и т.д.

Показания к кардиоресинхронизирующей терапии (КРТ) представлены в таблице 2.

Таблица 1. **Показания для стимуляции пациентов с постоянной брадикардией (2013)**

Рекомендации	Класс	Уровень
Стимуляция показана, когда симптомы четко связаны с брадикардией	I	B
Стимуляция может быть показана, когда симптомы связаны с брадикардией, даже если доказательства неубедительны	IIb	C
Стимуляция не показана пациентам с синусовой брадикардией, которая бессимптомная или из-за обратимых причин	III	C
Стимуляция показана пациентам с АВ-блокадой 3 или 2 степени, 2 типа независимо от симптомов	I	C
Стимуляцию можно проводить пациентам с АВ-блокадой 2 степени, 1 типа, которая является причиной симптомов, или если она на интра-/инфрауровне пучка Гиса при ЭФИ	IIa	C
Стимуляция не показана пациентам с обратимой АВ-блокадой	III	C

Таблица 2. **Показания к КРТ у пациентов с синусовым ритмом (2013)**

Рекомендации	Класс	Уровень
Графика БЛНПГ с длительностью QRS >150 мс. КРТ рекомендовано пациентам с ФВ <35% и хронической СН II, III ФК по NYHA и IV ФК, несмотря на адекватную медикаментозную терапию	I	A
Графика БЛНПГ с длительностью QRS 120-150 мс. КРТ рекомендовано пациентам с ФВ <35% и хронической СН II, III ФК по NYHA и IV ФК, несмотря на адекватную медикаментозную терапию	I	B

Примечания. БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ФВ – фракция выброса; СН – сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс.

Проблемам нарушения ритма сердца при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) был посвящен доклад **заведующей кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктора медицинских наук, профессора Веры Иосифовны Целуйко.**

ГКМП – заболевание, своевременная диагностика которого остается на неудовлетворительном уровне, а между тем существуют клинический вариант ГКМП, протекающий с фибрилляцией предсердий (ФП) и с характерными для ФП осложнениями, а также форма ГКМП с высоким риском ВСС (при этом ВСС может быть первым проявлением заболевания). Согласно данным недавнего метаанализа ФП диагностируется практически у каждого пятого пациента с ГКМП и существенно ухудшает прогноз этих больных, увеличивая уровень общей и кардиоваскулярной смертности (A. Masri et al., 2017). Показано, что даже при верхушечной форме ГКМП, которая характеризуется наиболее благоприятным течением, ФП встречается часто – в 25% случаев, и ее наличие связано с повышением риска кардиоваскулярной смерти и инсульта (S.-E. Lee, 2017). Факторами, влияющими на риск развития ФП у пациентов с верхушечной ГКМП, являются: наличие сердечной недостаточности (≥II функционального класса по NYHA), размер и объем левого предсердия, возраст.

В другой работе – анализе данных регистра 1558 больных ГКМП с периодом наблюдения более 4 лет – показано, что симптомная ФП встречается у пациентов с ГКМП приблизительно в 20% случаев, влияя на качество жизни, трудоспособность и увеличивая риск эмболических осложнений. При этом существуют «немые» формы ФП, которые были диагностированы у 25% больных ГКМП (E.J. Rowin et al., 2017). Эти результаты – основание для более длительного мониторирования ЭКГ у пациентов с ГКМП для выявления эпизодов ФП и проведения профилактики инсульта.

Профессор В.И. Целуйко озвучила данные собственного небольшого регистра пациентов с ГКМП, которые совпадают с результатами зарубежных регистров: ФП была обнаружена у 49 из 200 больных ГКМП. При этом в 3% случаев ФП была выявлена при проведении суточного холтеровского мониторирования ЭКГ. Есть основания считать, что при увеличении периода мониторирования частота выявления ФП оказалась бы более высокой.

Что делать при выявлении ФП у пациентов с ГКМП? Этот вопрос крайне актуален для реальной клинической практики, поскольку на сегодняшний день мы располагаем недостаточным количеством данных для определения оптимальных подходов к лечению пациентов с ГКМП и ФП, и необходимым является проведение дополнительных клинических исследований в этой области. Тем не менее мы можем ориентироваться на европейские рекомендации по восстановлению синусового ритма при ГКМП, согласно которым при нестабильной гемодинамике и впервые развившейся ФП следует рассмотреть электрическую или медикаментозную (амиодарон) кардиоверсию. Амиодарон также показан для контроля ритма у этих больных после проведения кардиоверсии. Бета-блокаторы, верапамил (за исключением обструктивной формы ГКМП) рекомендованы для контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с персистирующей или постоянной формами ФП. Однако следует соблюдать осторожность при применении этих препаратов, поскольку гемодинамическая тахикардия у пациентов с ГКМП является компенсаторной реакцией, и урежение у них ЧСС до уровня <60 уд/мин приводит к снижению сатурации.

Что касается антикоагулянтной терапии, то, резюмируя результаты современных исследований в области применения антикоагулянтов при ГКМП и ФП, следует констатировать большое количество спорных моментов. Так, большинство авторов публикаций на эту тему считают, что шкала оценки риска инсульта CHA_2DS_2-VASc, используемая у пациентов с ФП, непригодна для больных ГКМП. Существует мнение, что риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при ГКПМ во всех случаях очень высок и назначать антикоагулянты следует всем пациентам с этим заболеванием. Исключением является верхушечная ГКМП, при которой риск ТЭО несколько ниже, и может использоваться шкала CHA_2DS_2-VASc; у пациентов с количеством баллов по этой шкале <2 антикоагулянты можно не назначать (S.-E. Lee, 2017). В настоящее время предпринимаются попытки разработать специфические рекомендации по антикоагулянтной терапии при ГКМП. Так, в публикации 2015 г. A. Frontera и соавт. предлагают следующие критерии для назначения антикоагулянтной терапии: 1) размер левого предсердия >4,5 см; конечный диастолический объем >5,8 см; конечный систолический объем >4,0 см; обструкция выносящего тракта левого желудочка >3,8 см.

При выборе антикоагулянтов следует ориентироваться на современные европейские рекомендации по ведению пациентов с ФП, в соответствии с которыми при пароксизмальной, персистирующей и постоянной форме ФП назначаются антагонисты витамина К (варфарин) под контролем международного нормализованного отношения – МНО (2-3). При непереносимости варфарина или трудностях удержания МНО в терапевтическом диапазоне рекомендован прием новых пероральных антикоагулянтов – ингибитора тромбина дабигатрана или ингибиторов фактора Ха ривароксабана и апиксабана. Указывается также на необходимость пожизненного приема антикоагулянтов при ФП, даже при восстановлении синусового ритма.

Лектор отметила, что у каждого десятого пациента с ГКМП впоследствии развивается дилатационная кардиомиопатия, для которой характерен чрезвычайно высокий риск образования внутрижелудочковых тромбов, что требует применения новых пероральных антикоагулянтов.

Подробное освещение других докладов, позвучавших в рамках конференции, читайте на стр. 28.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***



Етацизин у сучасній практиці лікування серцевих аритмій

За матеріалами VII Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України (18-19 травня, м. Київ)

Етацизин – антиаритмічний засіб IC класу з ефектом сповільнення проведення збудження в міокарді й холінолітичною дією, що добре себе зарекомендував у кардіології. Пропонуємо вашій увазі огляд доповідей вітчизняних фахівців, у яких розглядалися можливості застосування етацизину при передсердних і шлуночкових порушеннях ритму в світлі результатів клінічних досліджень та останніх експертних настанов.



Старший науковий співробітник відділу порушень ритму та проведення серця ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, кандидат медичних наук Олена Миколаївна Романова у своїй доповіді окреслила роль етацизину в лікуванні пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП), а також принципи безпечного застосування препарату. У 2016 році вийшли оновлені рекомендації Європейського товариства кардіологів (ЄТК) із ведення хворих на ФП. Рекомендації містять алгоритм вибору антиаритмічних препаратів (ААП) для застосування у стратегії тривалого контролю ритму в симптомних пацієнтів із ФП, яким відновили синусовий ритм. Вибір здійснюється на підставі даних про основне захворювання, на тлі якого розвинулась аритмія, про стан міокарда та структурно-функціональний стан серця. Більш широкий вибір препаратів (дронедарон, флекаїнід, пропафенон, соталол) допускається за відсутності значущої структурної патології серця. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), значною гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ) вибір менший (дронедарон, соталол, аміодарон), а у хворих із серцевою недостатністю (СН) альтернативи аміодарону немає. В усіх категорій пацієнтів, у тому числі із СН, за необхідності як альтернативу медикаментозній терапії рекомендовано катетерну абляцію.

У переліку ААП для контролю ритму при ФП, наведеному в рекомендаціях ЄТК, усі засоби викликають сповільнення проведення в атріовентрикулярному вузлі й відповідно знижують частоту серцевих скорочень (ЧСС). Разом із тим на практиці досить часто трапляються пацієнти з вагус-асоційованою ФП. Частіше це чоловіки, у яких пароксизми ФП виникають у стані спокою, після прийому їжі, вночі, тому зниження ЧСС є небажаним. У попередній редакції європейських рекомендацій із лікування ФП (2010) препаратом вибору при вагус-асоційованій ФП був дизопірамід. Наразі дизопірамід виключено з європейських рекомендацій. В Україні для тривалого контролю ритму при вагус-асоційованій ФП препаратом вибору є етацизин. У листопаді 2016 року відбулася Рада експертів Асоціації кардіологів України та президії Асоціації аритмологів України, за результатами якої внесено доповнення в Національні настанови. Враховуючи великий відсоток пацієнтів із вагусними формами аритмій і необхідність терапії таких станів, було прийнято рішення залишити етацизин у Національних настановах для лікування пацієнтів із вагусною формою ФП за відсутності в них виразної структурної патології серця. У резолюції Ради експертів зазначено такі умови застосування етацизину:

- Етацизин є препаратом вибору для пацієнтів із брадиформами аритмій.
- Етацизин можна застосовувати у пацієнтів без виразної органічної патології серця, а також при порушеннях ритму функціонального характеру.
- Етацизин ефективний для збереження синусового ритму у хворих із вагусною формою ФП.

О.М. Романова наголосила, що наявність значущої органічної патології серця є абсолютним протипоказанням до призначення всіх ААП I класу, в тому числі й для етацизину.

До значущої органічної патології серця слід відносити:

– перенесений Q-інфаркт міокарда в анамнезі;
– гіпертрофічну чи дилатаційну кардіоміопатію;
– фракцію викиду (ФВ) ЛШ <45%;
– застійну чи прогресуючу СН, стадії вище IIA;
– вроджені чи ревматичні вади серця;
– виразну гіпертрофію ЛШ (товщина стінок ЛШ >14 мм).

Артеріальна гіпертензія та хронічні форми ІХС не є протипоказаннями до призначення ААП I класу, якщо не призводять до вищевказаних змін.

Усі ААП більшою чи меншою мірою можуть проявляти проаритмогенний ефект. Предикторами проаритмогенного ефекту є:

– розширення комплексу QRS більш ніж на 25%, зменшення його амплітуди;
– збільшення тривалості зубця P (>0,12 с);
– поява блокад, брадикардії, посилення екстрасистолії;
– трансформація ФП у тріпотіння передсердь.

За умови появи хоча б однієї з перерахованих ознак препарат слід відмінити.

Доповідач зазначила: якщо етацизин призначають уперше, слід діяти за таким алгоритмом (прийнятий Радою експертів-аритмологів України 2014 року):

1) оцінка показань і протипоказань до призначення препарату;

2) реєстрація електрокардіограми (ЕКГ) і за відсутності протипоказань призначення 1 таблетки (50 мг) етацизину під контролем лікаря;

3) через 1-2 год повторно виконати ЕКГ-дослідження, щоб виключити проаритмогенний ефект;

4) призначити дозу 50 мг 3 рази на добу;

5) через 3 дні необхідна повторна консультація з реєстрацією ЕКГ для контролю ефективності та безпеки препарату;

6) при досягненні антиаритмічного ефекту проводять підтримувальну терапію в індивідуально підібраних дозах (1/2-1 таблетка 2-4 рази на добу).

Зважаючи на клінічний досвід застосування й результати багатьох досліджень, які проводили в Латвії, Росії та Україні, етацизин є безпечним та ефективним ААП IC класу для лікування порушень ритму, особливо для лікування вагусних форм аритмій, включно з ФП. Для безпечного застосування препарату необхідно виключити виразну органічну патологію серця та провести ретельний моніторинг ЕКГ.



Професор кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук Валерій Павлович Іванов доповів результати власного дослідження ефективності етацизину в пацієнтів із вагус-асоційованими суправентрикулярними порушеннями ритму. У дослідження включили 71 амбулаторного пацієнта віком від 32 до 51 року (в середньому 44,3±0,7 року) з частими пароксизмами ФП і ектопічної суправентрикулярної тахікардії (СВЕТ) або з частою суправентрикулярною екстрасистолією (СВЕ) без стійких епізодів ФП/СВЕТ. Аритмії було верифіковано за даними холтерівського моніторування (ХМ) ЕКГ. Критерієм включення, який відрізняє вагусні форми аритмій, було те, що 75% порушень ритму мають бути виявлені в пасивний час доби (під час сну або відпочинку, після прийому їжі). Усі залучені хворі мали симптоми аритмії, які зумовлювали необхідність призначення терапії. У пацієнтів не було істотної виразної структурної патології серця (перенесеного інфаркту міокарда, ІХС із високим функціональним класом, СН, вад серця, міокардіопатій тощо), яка могла би слугувати протипоказанням до призначення ААП I класу. Переважна більшість хворих (84,8%) мали гіпертонічну хворобу II стадії.

Етацизин призначали в режимі постійної терапії в дозі 50 мг 3 рази на добу. Ефективність оцінювали через 3 тижні й через 3 місяці терапії за клінічними та ЕКГ-критеріями. Результати аналізували окремо у двох групах – пароксизмальна ФП/СВЕТ (38 пацієнтів) і СВЕ (33 пацієнти). Повний антиаритмічний ефект (повне й практично повне зникнення нападів аритмії або відчуття серцебиття) через 3 тижні відзначили 73,7% пацієнтів із ФП/СВЕТ і 57,6% пацієнтів зі СВЕ. Частковий ефект (зменшення частоти нападів не менш ніж удвічі) відзначили у 26,3 і 42,4% хворих відповідно. Починаючи з 3-го місяця лікування різниця клінічного ефекту етацизину між групами набула статистичної достовірності. Повний антиаритмічний ефект утримувався в 68,4% хворих групи ФП/СВЕТ і в 45,5% хворих групи СВЕ (p=0,05). Тобто при ФП порівняно з частою СВЕ препарат виявився більш ефективним.

Загалом пацієнти добре переносили терапію етацизином. У 2 випадках (2,8%) відзначали головокружіння, яке зникло після зниження добової дози етацизину до 100 мг. В 1 хворого виникло легке порушення акомодації зору, яке також зникло після тимчасового зниження дози. Збільшення тривалості комплексу QRS >20% (але <120 мс) спостерігали у 38% випадків.

Також у рамках дослідження вивчали можливість переходу з постійного на циркадний режим терапії етацизином. У дослідження було включено 52 пацієнти: 26 – із пароксизмальною ФП і 26 – із частою СВЕ. У 41 пацієнта (78,8%) до переведення виявляли повний і в 11 (21,2%) – частковий антиаритмічний ефект за 3 місяці лікування.

Таблиця. **Клінічний ефект етацизину при вагус-асоційованій ФП (дані анамнезу)**

Антиаритмічний ефект етацизину	Вихідні дані	3-й місяць	P (χ^2)
Частота нападів ФП (1 напад у дні)	22 (9; 28)	39 (18; 49)	0,001
Середня тривалість нападів ФП (год)	3 (1; 5)	1 (0,4; 2)	0,0002

Циркадну терапію призначали в пасивний період доби у двох варіантах: перший – 50 мг після обіду та 50 мг після вечері; другий (вечірній) – 50 мг після вечері та 50 мг перед сном або лише перед сном (50-100 мг). У результаті втрату клінічної ефективності з необхідністю повернення до постійного режиму прийому спостерігали у 2 пацієнтів із 52. Втрату повного антиаритмічного ефекту зі збереженням часткового спостерігали у 5 випадках із 41. Таким чином, спроба переходу на циркадний режим прийому препарату з метою зменшення загальної добової дози та покращення переносимості є виправданою в більшості хворих із вагус-асоційованими аритміями.

Отже, за результатами дослідження можна зробити такі висновки:

– застосування постійної терапії етацизином у дозі 150 мг на добу у хворих із вагус-асоційованими суправентрикулярними порушеннями серцевого ритму впродовж 3 місяців супроводжується позитивним антиаритмічним ефектом у всіх пацієнтів, незалежно від варіанта аритмії;

– повний антиаритмічний ефект упродовж 3 місяців істотно частіше реєструється в пацієнтів із пароксизмальною ФП порівняно з хворими з частою СВЕ (68,4 проти 45,5%; p=0,05);

– етацизин виявляє переконливіший антиаритмічний ефект за впливом на більш тяжкі форми суправентрикулярних аритмій (парні та групові СВЕ й епізоди СВЕТ/ФП) (рис. 1, табл.);

– переведення пацієнтів із постійної антиаритмічної терапії етацизином (50 мг 3 рази на добу) на циркадну в 3,8% випадків супроводжується повною втратою клінічної ефективності. Втрату повного антиаритмічного ефекту й перехід на частковий відзначали у 12,2% випадків. Отож за необхідності перехід на циркадний режим прийому препарату є виправданим з метою зменшення загальної добової дози та покращення переносимості.



Професор кафедри терапії і сімейної медицини навчально-наукового інституту післядипломної освіти ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», доктор медичних наук Мар'ян Васильович Гребеник висвітлив питання діагностики та терапії функціональних порушень ритму серця.

Значні зміни на ЕКГ упродовж повсякденної активності можуть спостерігатися й у клінічно здорових осіб, на що вказував іще в 1957 році винахідник цілодобового моніторування ЕКГ Норман Холтер. До цього часу тривають дискусії з приводу того, що є нормальною

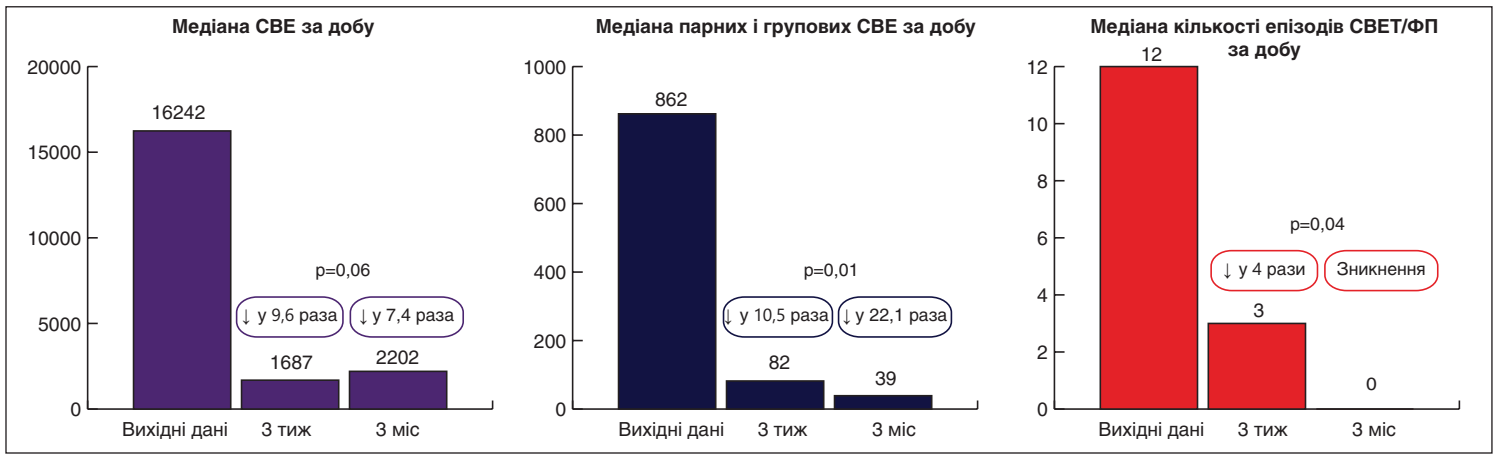


Рис. 1. Клінічний ефект етацизину при вагус-асоційованих суправентрикулярних аритміях за даними ХМ ЕКГ

ЕКГ-картиною. Сьогодні термін «функціональні порушення ритму» застосовують для визначення аритмій, які виникають у структурно нормальному серці, коли певні фізіологічні процеси (фізичне навантаження, травлення), вживання стимуляторів (кави, чаю, тютюну) за посередництва вегетативної нервової системи підвищують збудливість клітин міокарда й провокують передусім тахікардії та надшлуночкові екстрасистоли. Якщо при аритмії не вдається виявити ані ознак структурного ураження серця (рубець, СН, гіпертрофія, дилатація, ішемія), ані явних електрофізіологічних порушень (ознак електричної кардіоміопатії), ані метаболічних або електролітних порушень, ознак інтоксикації чи впливу ліків, правомірним є діагноз «ідіопатична аритмія».

Разом із тим слід відрізняти функціональні аритмії від первинної електричної хвороби серця (електрична кардіоміопатія, каналопатія). Це група захворювань, для яких характерна відсутність структурного ураження серця і які відрізняються між собою за ЕКГ-змінами, тригерами аритмій, результатами інвазивних діагностичних тестів, лікувальними підходами, але характеризуються підвищеним ризиком синкопальних станів і раптової серцевої смерті (РСС). Сюди відносять синдром подовженого QT, синдром укороченого QT, синдром Бругада, катехоламінергічну поліморфну шлуночкову тахікардію. Зазначені стани, на відміну від більшості функціональних аритмій, несуть загрозу життю навіть за асимптомного перебігу.

Значущість аритмій визначається переважно наявністю й тяжкістю супутніх серцево-судинних захворювань, оскільки виникнення порушень ритму за їх відсутності, як правило, не має клінічного значення. У літературі трапляється термін «косметичні аритмії», який відображає доброякісний характер цих тимчасових змін індивідуального «почерку» серця на ЕКГ. Тому в разі випадкової реєстрації порушень ритму в молодих осіб за відсутності скарг, структурних змін серця та при збереженій толерантності до фізичних навантажень антиаритмічну терапію не рекомендовано. Проте її призначення слід розглядати в тих випадках, коли аритмія порушує гемодинаміку чи викликає симптоми, які знижують якість життя пацієнта. ААП показані при безсимптомних постійних надшлуночкових і шлуночкових аритміях, які призводять до кардіомегалії, при безсимптомних аритміях із синдромом подовженого QT.

Тривають дискусії навколо питання, який відсоток екстрасистол у добовому ритмі слід вважати гемодинамічно небезпечним. До 200 шлуночкових екстрасистол (ШЕ) на добу вважають середньостатистичною «нормою» ЕКГ, а початок лікування рекомендовано розглядати, якщо за добу реєструють понад 700 ШЕ. Критичними для розвитку аритмогенної кардіоміопатії вважають наявність до 20% позачергових комплексів. Однак в одному з досліджень за відносно невисокої частоти ШЕ (5000 на добу або 350 на годину) у 20% пацієнтів розвивалася аритмогенна кардіоміопатія (B. Windhagen-Mahnert et al., 2000).

У разі необхідності лікування симптомних функціональних аритмій у пацієнтів без виразної органічної патології серця раціональним є вибір ААП IC класу. Зокрема, етацизин, як один із небагатьох засобів, нейтральних до ЧСС, є ефективним і безпечним препаратом для лікування аритмій і визнаний препаратом вибору для «ваготоніків» – пацієнтів, у яких порушення ритму виникають на тлі брадикардії в пасивний час доби. Етацизин приймають усередину, починаючи з 50 мг 2-3 рази на добу.

У наступній доповіді професор М.В. Гребеник представив клінічний випадок появи феномену Бругада на ЕКГ у пацієнтки, яка приймала етацизин. Жінка 39 років була госпіталізована з непереносимою симптомною шлуночковою бігемінією на тлі субкомпенсованого гіпотиреозу. Рівень тиреотропного гормона на момент госпіталізації – 6,4 мМО/л (норма – 0,27-4,2 мМО/л). За даними ехокардіографії ФВ дорівнювала 62%, гіпертрофії стінок шлуночків та іншої структурної патології серця не виявлено. Пацієнтка приймала 25 мкг L-тироксину на добу для замісної терапії. Для лікування екстрасистолії було призначено етацизин у дозі 50 мг 2 рази на добу. Екстрасистолію було усунуто вже в першу добу, але на контрольній ЕКГ виявлено зміни, типові для синдрому Бругада 1 типу. Етацизин відмінили.

Коментуючи клінічний випадок, доповідач нагадав сучасні критерії й клінічне значення синдрому Бругада. Істинний синдром Бругада належить до первинних генетично зумовлених каналопатій із високим ризиком переходу в пароксизмальну шлуночкову тахікардію, фібриляцію шлуночків і РСС. Типові зміни ЕКГ, які передують РСС, не викликають симптоматики, тому ця знахідка зазвичай буває випадковою й виявляється при добовому моніторуванні ЕКГ. Специфічного лікування немає, і єдиний засіб профілактики РСС у таких хворих – це імплантований кардіовертер-дефібрилятор.

Сучасні дефініції синдрому Бругада чітко окреслені. Наявність характерного ЕКГ-патерну є обов'язковим критерієм, який має супроводжуватися хоча б одним із таких:

– пацієнт уже переніс клінічну смерть і був реанімований;

– наявність зареєстрованої поліморфної шлуночкової тахікардії;

– синкопе в анамнезі (за винятком вазовагальних);

– сімейний анамнез РСС у родичів молодше 45 років за відсутності гострого коронарного синдрому;

– ЕКГ-патерн синдрому Бругада 1 типу, зареєстрований у будь-кого з родичів.

В інших випадках виявлені зміни на ЕКГ слід розцінювати як феномен Бругада.

Наразі виділяють два ЕКГ-патерни синдрому Бругада зі специфічними змінами комплексу QRS та ST у відведеннях V_1-V_3 (рис. 2). При 1 типі виявляють «куполоподібну» елевацію сегмента ST ≥2 мм, яка повільно спадає, та вигнутий або прямий із наближенням до ізолінії чи негативний симетричний зубець Т. При 2 типі – «сідлоподібний» ST з амплітудою r' ≥2 мм із наближенням до ізолінії, за ним – елевацію ST не менш як 0,5 мм із позитивним або плоским Т у V_2 і варіабельний Т у V_1.

Рис. 2. Нормальна ЕКГ (А) та ознаки синдрому Бругада (Б) у правих грудних відведеннях

Виділяють також фенокопії синдрому Бругада, коли характерні зміни на ЕКГ мають конкретні причини й зникають після їх усунення. Причинами можуть бути метаболічні порушення, ішемія міокарда, тромбоемболія легеневої артерії, інші відомі захворювання міокарда й перикарда. У сумнівних випадках для диференційної діагностики можливе проведення генетичного аналізу (проте мутація SCN5A виявляється лише у 20-30% пробандів з істинним синдромом Бругада) та фармакологічних проб з ААП I класу (згідно з протоколом – із флекаїнідом, аймаліном, прокаїнамідом або пілсикаїнідом), які провокують ЕКГ-прояви синдрому Бругада. Наведений клінічний випадок вказує на можливість розширення показань до застосування етацизину, зокрема як провокаційного тесту для виявлення прихованого синдрому Бругада, зважаючи на описані ще три подібні клінічні випадки та доведену експериментально електрофізіологічну спорідненість (або автентичність) ефектів етацизину та флекаїніду.

З огляду на ризик індукції фатальних аритмій при проведенні провокаційних тестів, слід дотримуватися протоколів фармакологічних проб, які передбачають відповідну кваліфікацію персоналу та готовність до реанімаційних заходів.

У наступній доповіді О.М. Романова представила результати клінічного дослідження «Оцінка ефективності та безпеки етацизину в пацієнтів із ФП без виразної органічної патології серця», зокрема щодо впливу етацизину на супутню шлуночкову екстрасистолію. У дослідження включили 182 пацієнти у віці 18-75 років (у середньому 52,0±1,2 року) з ФП без виразних структурних змін міокарда. 53% хворих мали ІХС, 59% – гіпертонічну хворобу. Міокардіофіброз було виявлено у 47% пацієнтів, СН не більше I стадії – у 85%.

Етацизин призначали по 50 мг 3 рази на добу (добова доза – 150 мг). Більшість хворих із ФП, залучених до участі в дослідженні, за даними ХМ ЕКГ також мали ШЕ. На рисунку 3 показано динаміку частоти ШЕ за даними повторного ХМ ЕКГ на тлі прийому етацизину. Як видно з діаграм, спостерігалася чітка й статистично достовірна тенденція до зниження частоти ШЕ на 78,5% через 1 місяць терапії та на 88,2% через 6 місяців лікування етацизином.

Протокол дослідження визначав тривалість прийому препарату етацизин протягом 6 місяців. Однак після завершення дослідження з огляду на високу антиаритмічну ефективність препарату ми рекомендували продовжити його прийом. У нашій клінічній практиці є пацієнти, які приймають етацизин роками, а в деяких випадках навіть десятиріччями без втрати антиаритмічної ефективності терапії.

За результатами дослідження зроблено такі висновки:

– при коректній вибірці пацієнтів за критеріями відсутності виразної структурної патології серця терапія етацизином є ефективною та безпечною в лікуванні вагусних форм надшлуночкових і шлуночкових аритмій;

– при призначенні етацизину хворим без виразної структурної патології серця чи з мінімальними її проявами негативний інотропний ефект препарату був повністю відсутній;

– етацизин можна рекомендувати приймати тривалий час відповідно до клінічної необхідності.

Підготував ***Дмитро Молчанов***

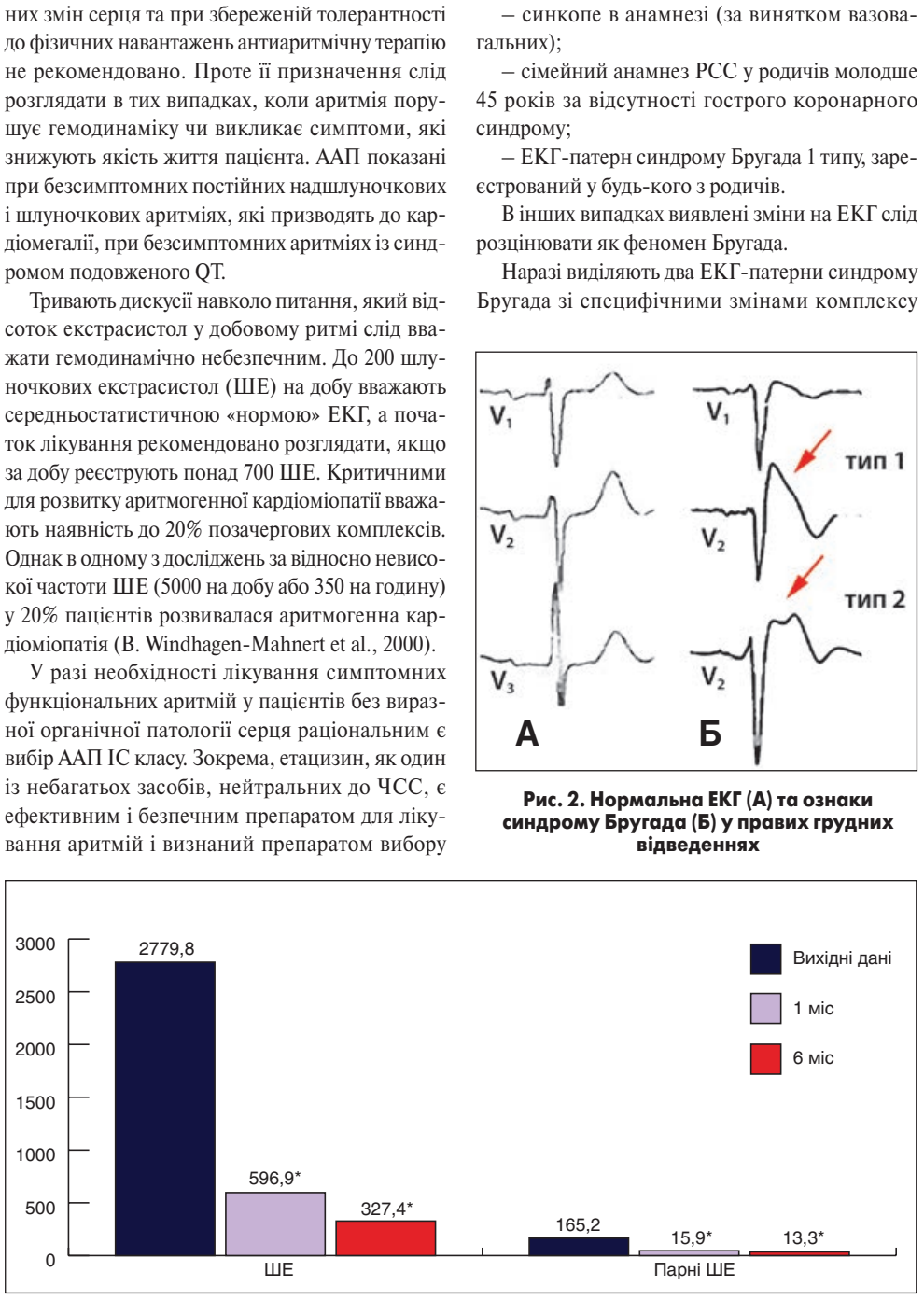


Рис. 3. Динаміка частоти екстрасистол за даними холтерівського добового моніторування ЕКГ на тлі терапії етацизином



Эффективность комбинированной терапии с фиксированными дозами на инициальном этапе лечения артериальной гипертензии

Существует множество доступных комбинаций антигипертензивных препаратов, рекомендованных для стартовой терапии пациентов со стойким повышением артериального давления (АД) группы высокого кардиоваскулярного риска.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении безопасности и эффективности некоторых комбинаций с фиксированными дозами на инициальном этапе лечения артериальной гипертензии (АГ).

Методы. Авторы проанализировали проспективно полученные данные пациентов, находящихся на антигипертензивной терапии. Критериями включения в исследование служили: комплексная терапия двумя препаратами в одной таблетке, возможность контроля клинических и эхокардиографических показателей на протяжении 6 мес. В общей сложности было выделено 6 групп пациентов в зависимости от получаемого лечения: эналаприл 20 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг (Э/Г), эналаприл 20 мг + лерканидипин 10 мг (Э/Л), рамиприл 2,5 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг (Р/Г), периндоприл 5 мг + амлодипин 5 мг (П/А), олмесартан 40 мг + гидрохлоротиазид (О/Г) и телмисартан 40 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг (Т/Г).

Результаты. Через 4 нед лечения целевой уровень АД был достигнут у 624 (73,2%) из 852 пациентов. Спустя 6 мес среди 624 участников, принимавших антигипертензивные препараты, у 90,1% АД было в пределах нормальных значений. Частота положительного ответа на лечение (коэффициент респондеров) за 6 мес терапии была значительно выше в группах Э/Л (69,0%) и П/А (68,3%) (p=0,05), особенно среди лиц, страдающих сахарным диабетом (52,0 и 51,0% соответственно; p=0,003). У пациентов, получавших комбинации Э/Л (-19,8±3,2 мм рт. ст.) и П/А (-19,9±4,6 мм рт. ст.), было зарегистрировано выраженное снижение диастолического АД (p=0,03), однако изменения в показателях систолического АД достоверно не отличались от других групп лечения (p=0,46). Согласно данным эхокардиографии терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (Э/Л, Р/Г, Э/Г и П/А) ассоциировалась с более выраженным обратным ремоделированием левого желудочка, однако полученные результаты не достигли статистической значимости. Побочные эффекты имели место у 24 (2,8%) из 852 больных.

Выводы. Комбинированная терапия с фиксированными дозами антигипертензивных препаратов является высокоэффективным и безопасным способом коррекции АД. Наилучшие результаты клинического и эхокардиографического обследования в настоящем исследовании были отмечены среди пациентов, получавших комбинации Э/Л, Р/Г и П/А.

Angeloni E., Vitaterna A., et al. Single-pill combination therapy in the initial treatment of marked hypertension: a propensity-matched analysis. Clin. Exp. Hypertens. 2015; 37 (5): 404-10.

Тенденции в применении антигипертензивных препаратов и контроле АД у взрослых пациентов с АГ в Германии

В настоящем исследовании специалисты оценили степень приверженности взрослого населения Германии к терапии АГ в 1998 и 2008-2011 гг., а также изучили факторы, влияющие на уровень контроля над заболеванием.

Методы. Были проанализированы данные из Немецкого национального исследования состояния здоровья (German Health Examination Surveys – GNHIES98, 1998, n=7124 и DEGS1, 2008-2011, n=7988, возраст – 18-79 лет), которые включали результаты измерения АД пациентов и анатомо-терапевтическо-химические коды (АТС-коды) получаемых ими лекарственных препаратов.

Результаты. Доля взрослых пациентов с АГ, принимающих антигипертензивные препараты, за 10 лет увеличилась с 54 до 72%. В период 2008-2011 гг. 67% больных получали комбинированную терапию. Наиболее часто применяемыми гипотензивными средствами в 1998 г. были препараты из группы диуретиков (43%), а в 2008-2011 гг. – препараты из группы β-блокаторов (54%). Наиболее распространенным вариантом монотерапии являлось назначение метопролола или рамиприла, а комбинированной терапии – сочетание рамиприла с гидрохлоротиазидом. Частота назначения антигипертензивных препаратов тесно коррелировала с возрастом, женским полом, наличием официального медицинского страхования, сахарного диабета, ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и ожирения в анамнезе. Уровень контроля над заболеванием среди больных, получавших лечение, за 10 лет увеличился с 42 до 72% и был выше у женщин в возрасте 18-54 лет при сравнении с пациентками старшего возраста и мужчинами. В дополнение наблюдалась положительная ассоциация между контролем АД и наличием ИБС или перенесенным инсультом.

Выводы. Повышение приверженности больных к лечению, а также уровня контроля над заболеванием может быть основной причиной тенденции снижения АД у взрослого населения Германии в последнее десятилетие. Однако социально-демографические и медико-биологические факторы все еще оказывают большое влияние на терапию и контроль АГ.

Sarganas G., Knopf H., et al. Trends in Antihypertensive Medication Use and Blood Pressure Control Among Adults With Hypertension in Germany. Am. J. Hypertens. 2016 Jan; 29 (1): 104-13. Epub 11 May 2015.

Сравнительное исследование эффективности и безопасности тройной (рамиприл/телмисартан/гидрохлоротиазид) и двойной (рамиприл или телмисартан + гидрохлоротиазид) комбинаций антигипертензивных препаратов у пациентов с АГ 2 степени

Цель настоящего исследования заключалась в сравнительной оценке эффективности и безопасности комбинаций рамиприл 5 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг (Р/ГХТ), телмисартан 40 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг (Т/ГХТ) и рамиприл 2,5 мг + телмисартан 20 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг (Р/Т/ГХТ) у пациентов с АГ 2 степени.

Материалы и методы. Проспективное открытое сравнительное рандомизированное исследование было проведено у 88 пациентов без сопутствующих заболеваний. С целью оценки функции левого желудочка всем участникам была выполнена эхокардиография. Общий период наблюдения составил 24 нед.

Результаты. По окончании периода наблюдения во всех исследуемых группах было отмечено достоверное снижение систолического и диастолического АД по сравнению с исходными показателями (p<0,0001). Связанные с приемом препаратов нежелательные явления, наиболее распространенным из которых являлся сухой кашель, имели место у 15 пациентов. Наивысшая частота побочных эффектов была зарегистрирована в группе тройной терапии. Ни в одной из групп не было зафиксировано изменений в эхокардиографических показателях.

Выводы. С учетом полученных результатов можно сделать вывод, что тройная (Р/Т/ГХТ) и двойная (Р/ГХТ или Т/ГХТ) комбинации антигипертензивных препаратов одинаково эффективны у пациентов со 2 степенью гипертонической болезни без сопутствующих патологий.

Bhushan B., Gupta S., et al. Comparative efficacy and safety of triple therapy (ramipril, telmisartan, hydrochlorothiazide) vs dual anti-hypertensive therapy (ramipril or telmisartan, hydrochlorothiazide) in stage 2 hypertensive patients. J. Clin. Diagn. Res. 2014 Aug; 8 (8): HC25-8. Epub 20 Aug 2014.

Влияние терапии алискиреном и рамиприлом на жесткость артериальной стенки у пациентов с АГ

Цель настоящего исследования – изучить эффективность ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в уменьшении жесткости артериальной стенки у пациентов с АГ, ранее не получавших терапию.

Методы. В испытании приняли участие 154 пациента с АГ, ранее или в течение последних 6 мес не получавших антигипертензивную терапию, которые были рандомизированы для приема алискирена в дозе 300 мг или рамиприла в дозе 5 мг 1 р/сут на протяжении 6 нед. Спустя 6 нед от начала лечения специалистами оценивался уровень систолического и диастолического АД. Пациентам с систолическим АД ≥140 и/или диастолическим АД ≥90 мм рт. ст. дополнительно был назначен прием гидрохлоротиазида в дозе 25 мг. Повторная оценка уровня АД проводилась еще через 6 нед (лицам с АД ≥140/90 мм рт. ст. был назначен амлодипин в дозе 5 мг). Окончательная оценка эффективности лечения была выполнена с учетом значений артериального индекса жесткости (AASI) и показателей суточного мониторирования АД спустя 6 мес от начала исследования.

Результаты. Не было зафиксировано достоверных различий в изменении показателей АД. Терапия алискиреном и рамиприлом приводила к снижению систолического АД на 13±11 и 12±11 мм рт. ст. (p=0,34), а диастолического АД на 8±7 и 7±7 мм рт. ст. (p=0,44) соответственно. Статистически значимой разницы в изменении индекса AASI от исходного также не было обнаружено. Значения AASI уменьшились на 0,04±0,1 в группе алискирена и на 0,02±0,2 в группе рамиприла (p=0,13).

Выводы. Данные настоящего исследования демонстрируют положительное влияние терапии как алискиреном, так и рамиприлом на жесткость сосудистой стенки.

Andreadis E.A., Angelopoulos E.T., et al. The effect of aliskiren versus ramipril-based treatment on the Ambulatory Arterial Stiffness Index in hypertensive patients. Int. Angiol. 2014 Feb; 33 (1): 78-83.

Стратегия антигипертензивной терапии у пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом и/или нефропатией: результаты исследования MEDINA

Цель исследования MEDINA (MEtabolic parameters, DIabetes mellitus and/or NephropAthy) – определить: 1) обладает ли терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) рядом преимуществ перед терапией блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА); 2) лекарственное средство какой группы гипотензивных препаратов – диуретиков или блокаторов кальциевых каналов (БКК) – предпочтительнее в качестве второго препарата при комбинированной терапии АГ; 3) оказывает ли статинотерапия положительное влияние на кардиоваскулярный риск.

Методы. В общей сложности 439 пациентов с АГ, метаболическим синдромом и/или сахарным диабетом были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала иАПФ рамиприл или периндоприл, а вторая – лозартан (БРА). В качестве дополнительной терапии всем участникам назначались статины, а также препараты из группы диуретиков (гидрохлоротиазид) или БКК (амлодипин).

Результаты. В группе иАПФ наблюдалось снижение систолического и диастолического АД в среднем на 24,1/13,3 мм рт. ст., а в группе БРА – на 25,9/13,5 мм рт. ст. Различия между группами не достигли статистической значимости. Гидрохлоротиазид и амлодипин были одинаково эффективны в качестве дополнительной терапии. Специалистами не было зафиксировано значительных изменений в метаболических показателях. Уровень общего холестерина снизился на 0,95 ммоль/л в группе иАПФ и на 1,02 ммоль/л в группе БРА.

Выводы. Результаты настоящего исследования подтверждают схожую эффективность препаратов из группы иАПФ и БРА в лечении АГ, а также лекарственных средств из групп диуретиков и БКК как второго компонента комбинированной терапии. В дополнение полученные данные подтверждают значимую роль статинов в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Spinar J., Vitovec J., et al. Anti-hypertensive strategies in patients with MEtabolic parameters, DIabetes mellitus and/or NephropAthy (the MEDINA study). Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky, Olomouc, Czech Repub. 2014 Sep; 158 (3): 412-21. Epub 2013 Jul 29.

Гемостатическая реакция на острую субмаксимальную нагрузку при АГ у пациентов, длительно получавших лечение рамиприлом

АГ ассоциирована с протромботическим состоянием, вызванным развитием эндотелиальной дисфункции, ингибированием фибринолитического потенциала крови и гиперактивностью тромбоцитов. Авторы настоящего исследования проверяли гипотезу о положительном влиянии рамиприла на гемостатическую реакцию организма у больных АГ при субмаксимальной аэробной физической нагрузке.

Методы. 24 пациента с АГ подверглись субмаксимальной физической нагрузке до и после 13±2 мес лечения рамиприлом ± гидрохлоротиазидом. Уровни молекулярных маркеров тромбофилии (F1+2 фрагменты протромбина – PF1+2, комплекс тромбин-антитромбин – TAT и D-димеры – Dd), фибринолитической активности (комплекс плазмин-α_2-антиплазмин – PAP), эндотелиальной дисфункции (фактор фон Виллебранда – ФВ и тромбомодулин – ТМ) и активации тромбоцитов (растворимый Р-селектин – sPsel) были определены до, в пик и через 1 ч после тренировки.

Результаты. Антигипертензивная терапия ассоциировалась с увеличением уровней PAP, ФВ и ТМ. При пиковой нагрузке во время выполнения первого упражнения уровень PF1+2 был незначительно повышен (p<0,05), в то время как уровни Dd, PAP и ФВ варьировали в течение выполнения упражнения (p<0,001). Было зафиксировано повышение уровней PAP (p<0,001) и ФВ (p<0,05; p<0,001) в пик, а также по окончании выполнения второго упражнения. После окончания второго упражнения также наблюдалось снижение уровня PF1+2 (p<0,05).

Выводы. Гемостатическая реакция организма на физические упражнения при АГ после 1 года лечения рамиприлом характеризуется усиленным фибринолизом, уменьшением активации коагуляции и активацией эндотелия кровеносных сосудов.

Galea V., Triantafyllidi H., et al. Long-term treatment with ramipril favourably modifies the haemostatic response to acute submaximal exercise in hypertensives. J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2013 Dec; 14 (4): 322-9. Epub 2012 Nov 23.

ДЛЯ КАРДІОЛОГІЇ

Хартил®

РАМІПРИЛ

АГ 1-2 ст., високий КВ ризик



Хартил®-Н

РАМІПРИЛ+ГІДРОХЛОРОТІАЗИД

АГ + набряки, високий ДАТ



Хартил® АМ

РАМІПРИЛ+АМЛОДИПІН

АГ 2-3 ст. у пацієнтів з метаболічним синдромом, високим КВ ризиком, ізольована САГ



Алотендин

БІСОПРОЛОЛ+АМЛОДИПІН

АГ, стенокардія



Егілок®

МЕТОПРОЛОЛ

АГ, ІХС, тахіаритмії, профілактика мігрені



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

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

Хартил Р.П. № UA/3196/01/02–04; Хартил-Н Р.П. UA/6486/01/01–02; Хартил АМ Р.П. № UA/13634/01/02, UA/13635/01/01, UA/13636/01/01, UA/13634/01/03.
Алотендин Р.П. № UA/11609/01/01, № UA/11609/01/03, № UA/11609/01/04. Егілок Р.П. № UA/9635/01/01–03.
Виробник: Фармацевтичний завод ЕГІС/ EGIS Pharmaceuticals PLC, Hungary.

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

Особливості інтерпретації електрокардіограми у спортсменів: Сієтлські критерії

Спорт високих досягнень висуває особливі вимоги до організму людини й насамперед серцево-судинної системи. Раптова серцева смерть (РСС) – найчастіша причина загибелі атлетів. Скринінгові медичні обстеження осіб, які хочуть пов'язати своє життя зі спортом, а також регулярні перевірки під час інтенсивних тренувань і перед змаганнями дають змогу уникнути частини трагічних випадків. Найпоширенішим методом функціональної діагностики в кардіології, безперечно, є електрокардіографія (ЕКГ), проте в атлетів принципи розшифрування й інтерпретації ЕКГ мають свої особливості.

КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА



Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Функціональна діагностика», завідувач кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Йосипович Жарінов:

– У реальній клінічній практиці питання медичного обстеження осіб, які бажають займатися великим спортом, постає досить часто. З цим стикаються терапевти, кардіологи, лікарі функціональної діагностики. Спортсмени привертають особливу увагу кардіологів, адже заняття спортом асоціюються з більшою частотою небезпечних для життя порушень серцевого ритму та РСС у молодих людей порівняно з їхніми однолітками, які не зазнають великих фізичних навантажень. За статистикою європейських країн, частота раптової смерті серед спортсменів становить від 1 до 2,1 на 100 тис. осіб протягом року. Основними причинами РСС у атлетів згідно з ретроспективними аналізами, які публікувалися й у Західній Європі, й у США, є переважно не рання ішемічна хвороба серця, а кардіоміопатії, зокрема гіпертрофічна, аритмогенна дисплазія правого шлуночка, вроджені аномалії коронарних артерій, міокардити, патологія клапанів. Це спонукає експертів постійно вдосконалювати підходи до обстеження осіб, які займаються спортом високих досягнень і планують участь у змаганнях, для того щоб уникнути випадків РСС.

Я хотів би звернути увагу на те, що заняття спортом мають цілу низку наслідків, які можуть у підсумку підвищувати схильність до виникнення порушень серцевого ритму. Загалом великі фізичні навантаження асоціюються із симпатичною адренергічною стимуляцією серця, внаслідок якої можуть виникати ектопічні комплекси. З другого боку, після припинення навантаження спостерігається підвищений тонус парасимпатичної нервової системи – посилюється вагусний вплив на серце. Тому в спортсменів частота серцевих скорочень (ЧСС) у спокої, як правило, нижча порівняно з такою в осіб, які не займаються спортом. У них нерідко виникає брадикардія й навіть можна спостерігати порушення провідності – атріовентрикулярні чи синоатріальні блокади 2 ступеня 1 типу чи міграцію водія ритму передсердями на тлі синусової брадикардії. Заняття спортом асоціюються з робочою гіпертрофією міокарда, котра сама по собі може бути субстратом для виникнення порушень ритму. Останнім часом публікується дедалі більше даних про те, що заняття спортом спричиняють імунозапальну реакцію й у підсумку запальні зміни міокарда призводять до формування фіброзу, який, у свою чергу, асоціюється з негомогенністю провідності та створює умови для циркуляції кільця re-entry. Наприклад, таке дослідження було проведено серед учасників велогонок «Тур де Франс». Ретроспективний аналіз показав, що в них частота виникнення фібриляції передсердь (ФП) є істотно вищою, ніж у однолітків, які не займаються великим спортом. У рекомендаціях Європейського кардіологічного товариства 2016 року чітко вказано, що заняття спортом є одним із факторів ризику виникнення в майбутньому ФП.

Дуже важливим завданням під час обстеження спортсменів перед участю в змаганнях є виключення патологічних станів, які можуть становити реальну небезпеку для здоров'я та життя. Це гіпертрофічна кардіоміопатія, аритмогенна дисплазія правого шлуночка, деякі каналопатії, зокрема синдром подовженого чи вкороченого інтервалу QT, синдром Бругада, катехоламінергічна поліморфна шлуночкова тахікардія, асоційована з великими фізичними навантаженнями. Існує припущення, що своєчасне виявлення цих порушень і усунення осіб від видів спорту зі значними навантаженнями дадуть змогу в підсумку зменшити частоту РСС серед спортсменів. Тому набуває великого значення точність диференційної діагностики адаптивних змін, які можуть спостерігатися в міокарді при інтенсивних заняттях спортом, від кардіоміопатій, насамперед від гіпертрофічної. У кардіології існує поняття «спортивне серце», або «серце атлета», й визначено його критерії на противагу кардіоміопатіям. Клінічні критерії – це відсутність у сім'ї випадків гіпертрофічної кардіоміопатії, відсутність дифузної інверсії зубця Т на ЕКГ. Ехокардіографічні (ЕхоКГ) критерії – нормальні чи дещо збільшені розміри лівого шлуночка – ЛШ (≥55 мм, але не більш як 57-58 мм), симетричний характер його гіпертрофії, нормальні показники діастолічної функції серця (як співвідношення піків потоку через мітральний клапан, так і показники тканинної доплерографії), регрес гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) після припинення активних занять спортом.

Дедалі більшого значення для диференційної діагностики кардіоміопатій і змін, пов'язаних із заняттями спортом, набуває метод магнітно-резонансної візуалізації серця. Для спортсменів характерними є гомогенність ГЛШ і відсутність ділянок фіброзу міокарда. Але якщо говорити про скринінг спортсменів для своєчасного виявлення протипоказань, то, безумовно, основним скринінговим методом залишається реєстрація ЕКГ у 12 відведеннях. Щодо ЕКГ-критеріїв розмежування норми й патології у спортсменів триває серйозна дискусія між двома групами експертів. Група італійських експертів відстоює ідею впровадження скринінгової ЕКГ і дає досить великий перелік тих змін, які є підставою для подальшого більш поглибленого обстеження (ЕхоКГ, холтерівського моніторування ЕКГ, навантажувальних тестів). Натомість існують Сієтлські критерії, розроблені британськими й американськими експертами. Вони містять значно менший перелік змін на ЕКГ, які можуть бути підставою для дообстеження. Дискусія триває не один рік. Аргументи на користь скринінгової ЕКГ полягають у тому, що це недорогий і досить чутливий метод виявлення змін у міокарді. ЕКГ дає змогу виявляти патологію в переважної більшості осіб із кардіоміопатіями. Результати ЕКГ можуть бути досить легко стандартизовані. І дуже важливим, на думку італійських експертів, є те, що впровадження обов'язкової скринінгової ЕКГ дасть змогу істотно зменшити кількість випадків РСС серед спортсменів. Основний аргумент проти цього підходу, котрий висувають розробники Сієтлських критеріїв, – це дуже велика кількість хибнопозитивних результатів, які зумовлюють значну потребу в додаткових обстеженнях, на що витрачаються величезні кошти. Тобто програми скринінгу спортсменів, які ґрунтуються на реєстрації ЕКГ, не завжди є оптимальними за співвідношенням ефективності та вартості.

Отже, зміни на ЕКГ, що можуть спостерігатися у спортсменів, можна умовно поділити на ті, які є проявом фізіологічної адаптації, й патологічні, які потребують дообстеження. На думку європейських експертів, що була опублікована у вигляді консенсусу в Європейському журналі превентивної кардіології у 2016 році, до першої групи слід відносити такі знахідки, як брадикардія, синусова аритмія, ектопічні передсердні чи вузлові комплекси, атріовентрикулярна блокада 1 ступеня, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса чи ізольовані критерії ГЛШ, прояви ранньої реполяризації шлуночків. До патологічних ознак віднесено інверсію зубця Т, депресію сегмента ST, патологічні зубці Q, повну блокаду лівої ніжки пучка Гіса, порушення внутрішньошлуночкової провідності, відхилення електричної осі серця вліво, ознаки збільшення розмірів лівого передсердя, гіпертрофії правого шлуночка, преекзитації, подовжений або вкорочений інтервал QT, графіку синдрому Бругада, виразну (<30/хв) синусову брадикардію, передсердні чи шлуночкові тахіаритмії, часту шлуночкову екстрасистолію.

Перелік ЕКГ-ознак, які були включені до Сієтлських критеріїв, є вужчим. Критеріями для призначення додаткового обстеження є виразна брадикардія, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса, ГЛШ, рання реполяризація, зміни зубця Т, зміни тривалості інтервалу QT. Безсумнівно патологічними знахідками в атлетів є повна блокада лівої ніжки пучка Гіса, порушення внутрішньошлуночкової провідності з тривалістю комплексу QRS >140 мс, патологія лівого передсердя, гіпертрофія правого шлуночка, синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта, тривалість корегованого QT ≥470 мс у чоловіків і ≥480 мс у жінок, атріовентрикулярна блокада високого ступеня, ФП або тріпотіння передсердь, шлуночкова екстрасистолія високих градацій. Застосування такого переліку критеріїв різко зменшує ймовірність хибнопозитивної інтерпретації даних ЕКГ і обмежує кількість пацієнтів, які потребують подальшого дообстеження, що, на думку авторів Сієтлських критеріїв, робить оцінку ЕКГ у спортсменів більш виправданою з економічної точки зору порівняно з європейськими критеріями.

В Україні питання вибору скринінгових методів для спортивної медицини не настільки актуальне, як у західних країнах, оскільки ЕКГ обов'язково реєструють у всіх атлетів. Якщо виявляють зміни на ЕКГ, які відповідають Сієтлським критеріям, то, безумовно, вони є підставою для призначення додаткових методів дослідження. Якщо це аритмії – показано холтерівське моніторування ЕКГ; у разі підозри на кардіоміопатію методом вибору є ЕхоКГ. У осіб, які бажають займатися великим спортом, є можливість виконання навантажувальних тестів, для того щоб об'єктивно оцінити переносимість максимальних фізичних навантажень за ЧСС. Проте наразі профілактичні обстеження проводять в індивідуальному порядку. Безперечно, необхідно впорядковувати систему медичного обстеження спортсменів, упроваджувати сучасні експертні рекомендації та на їх основі розробити національні протоколи, які на сьогодні в нашій країні відсутні.



Лікар функціональної діагностики обласного лікарсько-фізкультурного диспансеру (м. Кропивницький) Сергій Іванович Корчака:

– У 2012 році в м. Сієтл (США) міжнародною групою експертів з кардіології та спортивної медицини було прийнято консенсус зі стандартів інтерпретації ЕКГ у атлетів. Головною його метою було розробити критерії, за якими лікарі зможуть відрізняти нормальні адаптивні зміни серця від патологічних, які потребують додаткового обстеження. Пропонуємо вашій увазі адаптований переклад Сієтлських критеріїв (Electrocardiographic Interpretation in Athletes: the 'Seattle Criteria'. Br. J. Sports Med. 2013; 47: 122-124).

Нормальні результати ЕКГ у спортсменів
Ці загальні зміни ЕКГ є проявами фізіологічної адаптації до регулярних фізичних навантажень, які вважаються варіантом норми у спортсменів і не потребують подальшого обстеження у безсимптомних спортсменів.
Синусова брадикардія (≥30 уд/хв)
Синусова аритмія
Ектопічний передсердний ритм
Ритм атріовентрикулярного сполучення
Атріовентрикулярна блокада 1 ступеня (інтервал PR >200 мс)
Атріовентрикулярна блокада 2 ступеня, тип Мобітц 1 (Венкебаха)
Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса
Ізольовані вольтажні критерії ГЛШ, окрім вольтажних критеріїв ГЛШ у сполученні з будь-якими невольтажними критеріями ГЛШ, такими як збільшення лівого передсердя, відхилення осі вліво, депресія сегмента ST, інверсія зубця T або патологічні зубці Q
Рання реполяризація шлуночків (підвищення сегмента ST, підйом точки J, хвиля J або невиразна кінцева частка QRS)
Опуклий («куполоподібний») підйом сегмента ST у поєднанні з інверсією хвилі T у відведеннях V_1-V_4 у африканських/карибських спортсменів

Аномальні результати ЕКГ у спортсменів	
Ці дані ЕКГ не мають жодного стосунку до регулярних тренувань або до типової фізіологічної адаптації до навантажень. Вони можуть свідчити про наявність патології серцево-судинної системи та потребують подальшого обстеження.	
Аномальні знахідки на ЕКГ	**Визначення**
Інверсія зубця T	>1 мм у глибину в двох або більше відведеннях V_2-V_6, II і aVF або I і aVL (за винятком III, aVR і V_1)
Депресія сегмента ST	≥0,5 мм у глибину в двох або більше відведеннях
Патологічні зубці Q	>3 мм у глибину чи тривалістю >40 мс у двох або більше відведеннях (окрім III і AVR)
Повна блокада лівої ніжки пучка Гіса	QRS ≥120 мс, переважно негативний комплекс QRS у відведенні V_1 (QS або Rs) і вертикально монофазний зубець R у відведеннях I і V_6
Порушення внутрішньошлуночкового проведення	Тривалість комплексів QRS ≥140 мс будь-якої форми
Відхилення електричної осі серця вліво	Від -30° до -90°
Збільшення лівого передсердя	Тривалість зубця P >120 мс у відведеннях I або II з негативною частиною зубця P ≥1 мм у глибину та ≥40 мс тривалістю у відведенні V_1
Патерн гіпертрофії правого шлуночка	R-V_1 + S-V_5 >10,5 мм і відхилення осі серця вправо на >120°
Передчасне збудження шлуночків	Інтервал PR <120 мс із дельта-хвилею (у вигляді сходинки вгору на початку комплексу QRS) і широкі QRS (>120 мс)
Подовжений інтервал QT*	QTc ≥470 мс (чоловіки); QTc ≥480 мс (жінки); QTc ≥500 мс (значне подовження інтервалу QT)
Вкорочений інтервал QT*	QTc ≤320 мс
Бругада-подібний патерн ЕКГ	Високий злет із різким нахилом униз сегмента ST із подальшим негативним зубцем T більш ніж у двох відведеннях із V_1 по V_3
Значна синусова брадикардія	<30 скор/хв або синусова пауза ≥3 с
Атріовентрикулярна блокада 2 ступеня, тип Мобітц 2	Періодично непроведеній хвилі P не передує подовження інтервалу PR, і вкорочення інтервалу PR після неї відсутнє
Атріовентрикулярна блокада 3 ступеня	Повна атріовентрикулярна блокада
Передсердні тахіаритмії	Надшлуночкові тахікардії, ФП, тріпотіння передсердь
Передчасні шлуночкові скорочення	≥2 шлуночкові екстрасистоли на випадковому 10-секундному відрізку кардіограми
Шлуночкові аритмії	Подвійні, потрійні шлуночкові екстрасистоли та епізоди нестійкої шлуночкової тахікардії
*Примітка. *Інтервал QT із поправкою на ЧСС ідеально визначається при показнику ЧСС 60-90 уд/хв. Необхідно повторно виконати ЕКГ після легкої аеробної активності для граничних або аномальних значень QTc із ЧСС <50 уд/хв.*	

НОВИНИ МОЗ УКРАЇНИ

Роз'яснення щодо запровадження оновленого Національного переліку основних лікарських засобів

1 липня 2017 року набула чинності Постанова Кабінету Міністрів України (КМУ) від 16.03.2017 № 180 «Про внесення змін та визнання такими, що втратили чинність, деяких постанов Кабінету Міністрів України», яка затвердила нову редакцію Національного переліку основних лікарських засобів.

До оновленого Національного переліку ввійшли лише якісні, ефективні та безпечні препарати, котрі необхідні для забезпечення першочергових потреб медичної допомоги пацієнтам у закладах охорони здоров'я для лікування коштом державного й місцевих бюджетів.

При цьому **вимоги постанови КМУ № 180 не поширюються на випадки, у яких не здійснюється витрачання бюджетних коштів.** Зокрема, в процесі роздрібної реалізації лікарських засобів через аптечні заклади, коли купівля препаратів здійснюється коштом громадян.

Отже, **лікарі не обмежені Національним переліком при виписуванні рецептів своїм пацієнтам.** Виняток становить відпуск лікарських засобів за рецептами лікарів у разі амбулаторного лікування, що здійснюється безплатно та на пільгових умовах відповідно до Постанови КМУ від 17.08.1998 № 1303 (поширюється виключно на лікарські засоби, внесені до Національного переліку).

Постанова КМУ № 180 встановлює, що з 1 липня заклади та установи охорони здоров'я, котрі повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів, мають проводити закупівлі відповідно до оновленого Національного переліку. Постанова КМУ від 5.09.1996 № 1071 «Про порядок закупівлі лікарських засобів закладами охорони здоров'я, що фінансуються з бюджету», згідно з якою до цього часу здійснювали державні закупівлі, втратила чинність.

Вимога про закупівлю лікарських засобів із Національного переліку не поширюється на централізовані закупівлі препаратів, у тому числі для лікування орфанних захворювань, які здійснюються через спеціалізовані міжнародні організації Міністерством охорони здоров'я України, а також до 1 січня 2019 року не поширюється на дію пілотного проекту з реімбурсації препаратів інсуліну.

Постановою КМУ № 180 встановлено, що після задоволення 100% потреби в лікарських засобах, унесених до Національного переліку, замовники зможуть закуповувати лікарські засоби, не внесені до Національного переліку. При цьому перевага має віддаватися препаратам, які включено в галузеві стандарти в галузі охорони здоров'я. Тобто покриття потреб закладів охорони здоров'я в препаратах, що не увійшли до Національного переліку, здійснюватиметься за самостійним рішенням замовників після закупівлі 100% своєї потреби.

З метою завершення замовниками всіх тендерних процедур уряд 4 липня 2017 року ухвалив Постанову КМУ «Про внесення змін до Постанови Кабінету Міністрів України від 25.03.2009 № 333», якою передбачено таке:

1. Перенесення на 1 вересня 2017 року дати, з якої заклади й установи охорони здоров'я, що фінансуються з державного та місцевих бюджетів, мають розпочати здійснювати державні закупівлі зареєстрованих в Україні лікарських засобів, унесених до Національного переліку.

2. Відстрочка до 1 січня 2018 року набуття чинності положення стосовно зобов'язання замовників насамперед задовольняти в повному обсязі потребу в зареєстрованих лікарських засобах, унесених до Національного переліку.

3. Процедури закупівлі лікарських засобів, зареєстрованих в Україні та внесених до Державного реєстру лікарських засобів, що розпочаті замовниками до 1 вересня 2017 року, завершуються відповідно до порядку та вимог, які діяли до цієї дати. Тобто в цей період зможуть закуповувати будь-які зареєстровані в Україні препарати.

Найближчим часом зазначена постанова КМУ набуде чинності.

The oRiginal by Pfizer

Більше ніж ефективна антигіпертензивна терапія

ОРИГІНАЛЬНЕ СТАЄ ДОСТУПНИМ

Норваск® має підтверджені результати у зниженні ризику виникнення інсульту[1]

БКК є 1-ою лінією антигіпертензивної терапії згідно основних міжнародних рекомендацій

- ☑ Рекомендації 2014 року, VIII об'єднаного національного комітету (JNC8)[3]
- ☑ Рекомендації Європейського товариства гіпертензії (ESH) 2013 року[4]
- ☑ Рекомендації Національного інституту з охорони здоров'я та якості лікування Великої Британії 2011 року (NICE)[5]
  - Пацієнтам у віці >55 років, БКК рекомендовані в якості першої лінії терапії АГ



* *Середня ціна станом на 03.07.2017*

Фактична ціна може бути нижчою, запитуйте в Вашій аптеці

БКК – блокатор кальцієвих каналів, АГ – артеріальна гіпертензія

Література: 1. Franz H. Messerli and Jan A. Staessen, Amlodipine Better Than Lisinopril?: How One Randomized Clinical Trial Ended FallaciesFrom Observational Studies. Hypertension 2006;48:359–361. **2.** Неопубліковані дані компанії "Файзер" станом на 03.07.2017. **3.** Paul A. James, MD; Suzanne Oparil, MD; Barry L. Carter,et al. 2014 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. 2014;311(5):507-520. doi:10.1001/jama.2013.284427 Published online December 18, 2013. **3.** Peter M Rothwell, Sally C Howard, Eamon Dolan et al. Prognostic signifi cance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet 2010;375:895–905. **4.** Giuseppe Mancia , Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, Eur Heart J 2013;34:2159-2219. **5.** National Institute for Health and Care Excellence. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13561/56008/56008.pdf 2011 [accessed on 24 March 2014].

НОРВАСК® (амлодипіну бесилат) таблетки 5 та 10 мг; по 30, 60 таблеток в упаковці.
КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.
Показання для застосування: артеріальна гіпертензія, хронічна стабільна стенокардія, вазоспастична стенокардія (стенокардія Принцметала). **Спосіб застосування та дози:** рекомендована початкова доза Норваску становить 5 мг 1 раз на добу, максимальна добова доза – 10 мг 1 раз на добу. Більш детально- див. інструкцію. **Протипоказання:** Індивідуальна підвищена чутливість до дигідропіридинів, амлодипіну чи будь-якого іншого компонента препарату, артеріальна гіпотензія тяжкого ступеня, шок (включаючи кардіогенний шок), обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти тяжкого ступеня), гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. **Побічні реакції:** часто спостерігались: сонливість, запаморочення, головний біль, припливи крові, біль у черевній порожнині, нудота, набряки гомілок, судоми м'язів набряки, втомлюваність, астенія, порушення зору (включаючи диплопію), посилене серцебиття, диспное, диспепсія, порушення перистальтики кишечнику (включаючи діарею та запор). Для більш детальної інформації див. повну інструкцію по застосуванню препарата. **Особливості застосування:** пацієнтам з серцевою недостатністю, порушенням функції печінки, а також літнім пацієнтам слід застосовувати Норваск® з обережністю. Не рекомендується застосовувати амлодипін разом з грейпфрутом або грейпфрутовим соком. Амлодипін може чинити незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Більш детально – див. інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** амлодипін слід з обережністю застосовувати у комбінації з інгібіторами та індукторами CYP3A4. Гіпотензивний ефект амлодипіну потенціює гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних засобів. Через ризик розвитку гіперкаліємії рекомендовано уникати застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, схильним до злоякісної гіпертермії пацієнтам та при лікуванні злоякісної гіпертермії. Більш детально- див. інструкцію. **Фармакологічні властивості:** амлодипін – антагоніст іонів кальцію (похідне дигідропіридину), що блокує надходження іонів кальцію до міокарду та до клітин гладких м'язів. **Категорія відпуску:** за рецептом.
Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення № UA/5681/01/01, UA/5681/01/02 від 15.09.16 р.

За додатковою інформацією звертайтеся у
Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні:
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50

WUKNOR0117029

НОРВАСК®
(амлодипіну бесилат)

Метаболическая память как общий патогенетический механизм артериальной гипертензии и атеросклероза

Термин «метаболическая память», имеющий несколько синонимов (например, гликемическая память), хорошо знаком эндокринологам, поскольку негативная метаболическая память – ведущий механизм патогенеза осложнений при сахарном диабете (СД), не зависящий от текущего уровня гликемии. Клиническое подтверждение феномена метаболической памяти было получено в ходе масштабного клинического исследования СД 1 типа DCCT (Diabetes Complications and Control Trial) и последующего исследования EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). Сегодня этот термин все чаще упоминается в статьях, посвященных проблемам сердечно-сосудистых заболеваний, а на кардиологических форумах обсуждаются способы «коррекции» метаболической памяти.



О современном видении проблемы метаболической памяти в кардиологии, влиянии данного феномена на сердечно-сосудистый риск и методах влияния на него мы попросили рассказать **профессора кафедры внутренней медицины 3 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктора медицинских наук Елену Акиндиновну Коваль.**

Для того чтобы разобраться в относительно новом для кардиологов термине, необходимо вспомнить о таком феномене, как гликирование. Гликирование – основная причина спонтанного нарушения структуры внутриклеточных и внеклеточных белков различных физиологических систем. Конечные продукты гликирования (КПГ) образуются в результате неферментативного взаимодействия восстанавливающих сахаров и белков. Гликозилированный гемоглобин, который используется в качестве маркера уровня гликемии у пациентов с СД, является КПГ. Одновременно с изменением других метаболических параметров (показателей липидного и углеводного обмена), повышенный уровень КПГ способствует повреждению сосудистой стенки, увеличению ее жесткости, «старению» и, наряду с традиционными факторами риска, запуску патогенетических механизмов атеросклероза и артериальной гипертензии (АГ). В эксперименте показано, что повышенный уровень одного из предшественников КПГ – метилглиоксаля приводит к увеличению экспрессии в гладкомышечных клетках артерий нуклеарного фактора, молекул адгезии, провоспалительных цитокинов, тканевого фактора (L. Wu, B. Juurlink, 2002), тем самым способствуя развитию воспалительных изменений, дисфункции эндотелия и оксидативного стресса.

КПГ принимают участие в ремоделировании сосудистой стенки независимо от повышенного артериального давления – АД (M.C. Kneyber, R.P. Gazendam et al., 2009), особенно в ремоделировании, связанном с наличием воспалительных процессов (M. Baumann, T. Richart et al., 2009). Патологические изменения сосудистой стенки под влиянием повышенного уровня КПГ обусловлены образованием поперечных «сшивок» между КПГ и коллагеном, а также взаимодействием КПГ с циркулирующими белками и КПГ-рецепторами. Клинически эти изменения проявляются в виде повышения систолического и пульсового АД. Таким образом, очевидна роль КПГ в повышении жесткости артерий, а этот процесс, в свою очередь, приводит к увеличению риска развития осложнений АГ. Повышение жесткости артерий у больных АГ в значительной части случаев коррелирует с наличием клинических проявлений атеросклероза, в частности ишемической болезни сердца (ИБС). Помимо ремоделирования сосудов на фоне повышения уровней КПГ происходит и ремоделирование миокарда вследствие повышения жесткости экстрацеллюлярного матрикса и гипертрофии кардиомиоцитов.

Вышеуказанные патогенетические механизмы задействованы при развитии как АГ, так и атеросклероза, и одновременное воздействие на эти механизмы будет способствовать замедлению прогрессирования кардиоваскулярного континуума, АГ и ИБС. На основании вышеизложенного можно утверждать, что гликирование биологически важных молекул приобретает все большее значение при изучении возможностей влияния не только на СД, но и на процесс старения сосудов и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В этой связи весьма перспективными в плане предотвращения развития осложнений представляются методы «коррекции» метаболической памяти. При этом возникают два важных вопроса: насколько рано следует начинать воздействовать на этот феномен и следует ли использовать специфические средства, такие как аминогуанидин, блокирующий образование КПГ, или аладжебриум, разрушающий поперечные связи КПГ с белками? Следует отметить, что последний продемонстрировал весьма скромные или нейтральные результаты при применении у пациентов с уже сформированной патологией. Кроме того, возникает вопрос: можем ли мы воздействовать на метаболическую память с помощью препаратов, которые стандартно применяются при АГ и ИБС? Это крайне важно с учетом того, что таким больным назначают как минимум 3-4 препарата, обязательных к применению, и попытки рекомендовать прием дополнительных специфических агентов в таких ситуациях обречены на неуспех. Для того чтобы ответить на эти вопросы, рассмотрим, какие процессы происходят на основных этапах формирования метаболической памяти:

– повышение АД и развитие дислипидемии: на этом этапе наблюдается гипертрофия кардиомиоцитов, происходит увеличение их жесткости, формируется гипертрофия миокарда;

– начало изменения процессов гликирования: этому этапу соответствует возникновение реактивного интерстициального фиброза, происходит ускорение развития атеросклеротического процесса, возникают острые коронарные события;

– повышение уровней КПГ и рецепторов к ним: наблюдаются стойкие изменения сосудистой стенки и сосудистого русла, фиброз миокарда.

По поводу сроков начала воздействия на метаболическую память следует отметить, что восстановление нормального строения белков, нарушенное вследствие гликирования белков, происходит крайне медленно, поэтому мероприятия следует начинать как можно раньше. Совершенно очевидно, что при наступлении третьего этапа, когда происходят повышение уровней КПГ и малообратимые изменения в сосудистой стенке и миокарде, затормозить и обеспечить обратное развитие патологического процесса чрезвычайно трудно.

С этой точки зрения очень важно, что уже на первом этапе формирования метаболической памяти мы можем воздействовать на этот процесс путем применения антигипертензивной и гиполипидемической терапии, то есть путем стандартного лечения АГ и ИБС. Следующий неизбежный вопрос: имеются ли предпосылки для того, чтобы рассчитывать на эффективность в этом отношении базисных препаратов для лечения АГ и ИБС?

Рассматривая с этой позиции статины, которые рекомендованы всем пациентам с ИБС и больным АГ высокого риска, сразу приведем данные, полученные в исследовании с аторвастатином, для которого показано достоверное снижение уровня КПГ и протеинурии (Nakamura, 2010). На сегодня эксперты сходятся во мнении, что влияние аторвастатина на выживаемость пациентов высокого риска, находящихся на различных этапах кардиоваскулярного континуума (как с АГ, так и с различными формами ИБС), обусловлено не только его выраженным гиполипидемическим действием, но и многочисленными плейотропными эффектами – противовоспалительным, ангиопротекторным, антиоксидантным и другими. Назначение статинов пациентам с АГ и ИБС замедляет патологические процессы, происходящие в сосудистой стенке; таким образом, раннее применение статинов следует рассматривать как один из способов воздействия на метаболическую память.

С точки зрения влияния на эндотелиальную дисфункцию и процесс ремоделирования сосудистой стенки можно утверждать, что для ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция (АК) также имеются клинико-биохимические предпосылки в отношении модуляции метаболической памяти. Особенно интересны данные, полученные для одного из лучших представителей группы АК – амлодипина.

Амлодипин – препарат, обладающий не только длительным (>24 ч) антигипертензивным действием, но и многочисленными дополнительными эффектам, в том числе антиатеросклеротическим. Установлено, что амлодипин обладает антиоксидантной активностью (P.R. Mason et al., 1992; X. Zhang et al., 1998; L. Chen et al., 1997), а также ремоделирующим действием на мембраны клеток гладкой мускулатуры сосудов (L. Chen et al., 1997). Кроме того, амлодипин способен подавлять пролиферацию, миграцию клеток гладкой мускулатуры сосудов и апоптоз эндотелиальных клеток, увеличивать продукцию оксида азота эндотелиальными клетками, подавлять экспрессию матриксных металлопротеиназ (U. Ikeda et al., 2000). Очевидно, что все эти механизмы обеспечивают позитивный результат в отношении стабилизации атеросклеротических бляшек и сосудистого ремоделирования у больных ИБС и позволяют снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у данной категории пациентов.

В ходе рандомизированного двойного слепого исследования PREVENT амлодипин в дозе 10 мг/сут у пациентов с симптомной ИБС достоверно замедлял прогрессирование атеросклеротического поражения сонных артерий (уменьшал толщину комплекса интима-медиа), в том числе у пациентов с СД 2 типа по данным ультрасонографии. В проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании CAPARES с участием больных ИБС, которым выполняли чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), установлено, что терапия амлодипином (начальная суточная доза – 5 мг с последующим ее повышением до 10 мг), которая начиналась за 2 нед до процедуры и продолжалась 4 мес, приводит к снижению частоты возникновения потребности в повторной ЧКВ и эпизодов ишемии.

Наиболее значимые данные, подтверждающие антиатерогенный эффект амлодипина, были получены в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CAMELOT с участием пациентов с ИБС, подтвержденной данными коронароангиографии. В этом исследовании амлодипин, который добавляли к стандартной современной терапии ИБС, обеспечивал большее замедление прогрессирования атеросклероза по данным внутрисосудистого УЗИ, а также снижал частоту кардиоваскулярных событий по сравнению с плацебо.

Установлено также, что сочетанное применение АК и аторвастатина еще более усиливает антиатеросклеротический эффект (исследование REGRESS), и в исследовании ASCOT-LLA, в котором у пациентов с АГ высокого риска к терапии амлодипином (± периндоприл) добавляли аторвастатин, продемонстрированы важные клинические эффекты (снижение смертности и риска кардиоваскулярных осложнений), обусловленные во многом синергизмом этих двух препаратов.

Таким образом, препараты, широко применяющиеся в лечении АГ и ИБС – амлодипин и аторвастатин, предоставляют возможность эффективного влияния на общее патогенетическое звено этих двух заболеваний – негативную метаболическую память. Сочетанное применение амлодипина и аторвастатина воздействует на патогенетические механизмы атеросклероза и ремоделирования сосудистой стенки, обеспечивая значимые клинические результаты и снижение риска не только на ранних, но и на продвинутых стадиях патологических процессов. Тем не менее оптимальной тактикой является раннее назначение терапии пациентам, у которых обнаружены такие факторы риска, как повышенное АД, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, – только при таком условии возможно прервать и обратить вспять те глубокие негативные изменения метаболизма, которые сердце и сосуды, к сожалению, «запоминают» надолго.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

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

К вопросу о лечении расстройств вегетативной нервной системы



А.Н. Беловол



И.И. Князькова

Вегетативные расстройства являются одной из актуальных проблем современной медицины, что обусловлено их большой распространенностью. Так называемые функциональные нарушения деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в практике педиатров, врачей подростковых кабинетов, терапевтов и невропатологов занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости. По данным эпидемиологических исследований, распространенность вегетативных расстройств в терапевтической и кардиологической практике составляет от 12,1 до 82%. Существенные различия в данных о распространенности, по-видимому, обусловлены различиями в подходах к диагностике и в терминологии.

Лечение пациентов с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы является достаточно сложной задачей, требующей персонифицированного подхода. Необходима комплексная долговременная терапия с учетом направленности вегетативной дисфункции (симпатикотония, ваготония или смешанного типа) и тяжести течения.

Основными задачами терапии функциональных расстройств являются:

1. Купирование ведущего симптома или синдрома.
2. Воздействие на вторичные синдромы (агорафобию, депрессию, тревогу, астению).
3. Профилактика рецидивов и дальнейшего прогрессирования болезни.

Основные принципы терапии включают применение немедикаментозных методов лечения, взаимодействие междисциплинарной бригады специалистов (семейный врач, кардиолог, эндокринолог, невропатолог, гинеколог, психиатр, социальный работник) и медикаментозную коррекцию.

Все лечебные мероприятия предусматривают воздействие на этиологические факторы и на звенья патогенеза (в основном на активность симпатико-адреналовой системы), общеукрепляющую терапию и некоторые симптоматические воздействия. Этиотропная терапия направлена на снижение воздействия факторов, влияющих на развитие и течение заболевания:

– при инфекционном факторе необходима санация очагов хронической инфекции, своевременная тонзилэктомия, проведение общеукрепляющей терапии;

– при нервно-психических перегрузках следует нивелировать стресс, использовать психотерапию;

– при гормональных расстройствах у женщин предполагается комплексное лечение совместно с гинекологом-эндокринологом;

– при наличии профессиональных вредностей, интоксикаций необходимо их исключение.

Немедикаментозное лечение включает нормализацию режима труда и отдыха, физических и умственных нагрузок. Рекомендации по питанию должны быть дифференцированными:

– при симпатикотонии показаны продукты, содержащие калий, магний, витамины А и Е, полиненасыщенные жирные кислоты (морковь, картофель, кабачки, зелень, курага, бананы, растительное масло и др.), следует ограничивать продукты с повышенным содержанием натрия (соленья, колбасы, сыры и др.), а также возбуждающие напитки (крепкий чай, кофе), шоколад;

– при ваготонии рекомендуется увеличение кратности приема пищи вследствие высокого риска развития гипогликемии; показаны продукты, содержащие натрий, кальций (кефир, творог, гречневая каша и т.д.), нужно ограничивать продукты, усиливающие секрецию пищеварительных желез, а также продукты, вызывающие метеоризм (острые блюда, лук, чеснок, маринады, чипсы, ржаной хлеб, бобовые и др.).

Следует устранить гиподинамию, рекомендуются прогулки на свежем воздухе не менее 2-3 ч в день. В комплексном лечении соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы методы немедикаментозной терапии (табл. 1) можно рекомендовать в качестве основного подхода при составлении реабилитационных программ, направленных на уравновешивание процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе и на повышение регулирующей роли последней в координации деятельности органов и систем, вовлеченных в патологический процесс.

Физиотерапия. Выбор методов физиотерапии зависит от основных клинических проявлений заболевания (раздражительность, кардиалгии, головные боли, зябкость конечностей и др.). Так, при симпатикотонии показаны гальванизация, диатермия синокаротидной зоны, общий электрофорез по С.Б. Вермелю или электрофорез воротниковой зоны по А.Е. Щербаку с 5% раствором бромистого натрия, 4% раствором сульфата магния, 2% раствором эуфиллина, 1% раствором папаверина. При ваготонии хорошо зарекомендовал себя электрофорез воротниковой зоны с 5% раствором хлорида кальция, 1% растворами кофеина, эуфиллина. Хороший результат дает электросон.

Кроме того, одними из эффективных методов симптоматического лечения являются иглорефлексотерапия и лазеропунктура, сочетающие в себе физио- и рефлексотерапию. Отмечено благоприятное влияние в указанной когорте пациентов хромотерапии – воздействия некогерентного низкоинтенсивного видимого света, оказывающего неспецифическое действие на нейрогуморальную систему в результате стимуляции и регуляции основных биологических функций организма. Показано, что применение лазеропунктуры в модулированном красном излучении на биологически активные точки и в сочетании с индивидуально подобранной хромотерапией у студентов с вегетативной дисфункцией способствует улучшению нейрогуморальной регуляции, полному восстановлению вегетативного баланса и психоэмоционального состояния. Кроме того, высокая эффективность проведенного лечения сохранялась в отдаленном периоде.

Фармакологическая коррекция должна быть индивидуальной, дифференцированной и с наименьшими побочными эффектами. Предпочтительным является назначение фитопрепаратов, витаминных и минеральных комплексов, препаратов калия, магния и кальция. При необходимости добавляют нейрометаболические, ноотропные и сосудистые препараты, анксиолитики, по показаниям – антидепрессанты и мягкие нейролептики, а также симптоматические средства в зависимости от функциональных нарушений со стороны нервной системы и внутренних органов. При симпатикотонии рекомендуются фитосредства седативного действия (валериана, пустырник, мята, мелисса, корень пиона, зверобой, шалфей и др.), витамины А и Е, препараты калия и магния. При ваготонии назначают растительные стимуляторы: элеутерококк, женьшень, лимонник, аралию, левзею, заманиху, витамины B_6 и С, препараты кальция.

Обсуждая медикаментозную терапию вегетативных расстройств, нельзя не остановиться на роли препаратов магния в составе комплексного лечения. Недостаток магния в организме является весьма распространенным явлением в современной популяции. Наиболее часто возникает алиментарный дефицит магния вследствие его недостаточного содержания в пище, воде или соблюдения диет, а также по причине избыточного поступления с пищей кальция, натрия, белка или жира. Усугубляют дефицит магния факторы, связанные с его недостаточным всасыванием, увеличением выведения или повышенным расходованием: при заболеваниях ЖКТ, стрессе, физическом перенапряжении, злоупотреблении алкоголем.

Для стресса и депрессии характерными являются изменение уровней нейромедиаторов и общее снижение активности головного мозга. Являясь физиологическим регулятором возбудимости клетки, магний влияет на функционирование нервной и сердечно-сосудистой систем. В последние годы активно изучается роль магния в механизмах нейропластичности и связанных с ними процессах обучения и памяти, а также роль дефицита магния

Таблица 1. **Немедикаментозная терапия при соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы**

Метод	Определение и обоснование для применения
Лечебная гимнастика	Специально подобранный комплекс физических упражнений. Интенсивность нагрузок составляет 50-60% от максимальной, продолжительность – 25-30 мин, 4-5 раз в неделю. Индивидуально подбирается двигательный режим в соответствии с уровнем физической подготовки, возрастом и наличием сопутствующих заболеваний пациента. Контроль состояния здоровья проводится до, во время и после выполнения физических упражнений с помощью измерения артериального давлениия (АД), частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений
Дозированная ходьба	Проводится на этапе реабилитации в целях оздоровления и повышения функциональных возможностей организма. Во время ходьбы стимулируются процессы обмена веществ, кровообращения и дыхания, улучшается нервно-психическое состояние пациентов. Назначается независимо от возраста, пола, физической подготовленности, состояния здоровья. Ускоренную ходьбу на дистанции 100-400 м рекомендуется проводить в чередовании с ходьбой энергичным шагом не менее 30 мин в день. Благоприятными признаками являются ровное дыхание, небольшая физическая усталость, повышение пульса на 10-20 уд/мин по сравнению с исходными данными и его восстановление через 5-10 мин во время отдыха
Терренкур	Метод лечения дозированной ходьбой по специально организованным маршрутам, дозированным по расстоянию, времени и углу наклона от 3 до 20^0. Повышает выносливость к физическим нагрузкам, улучшает функции сердечно-сосудистой системы и дыхания, стимулирует обмен веществ, благоприятно влияет на нервно-психическую сферу
Гидрокинезотерапия	Одна из разновидностей физических упражнений, выполняемых при различной глубине погружения пациента в воду (до пояса, до плеч, до подбородка). Лечебная гимнастика в бассейне оказывает тренирующее и закаливающее влияние благодаря сочетанному воздействию на организм механического, температурного и гидростатического факторов
Массаж	Представляет собой систему приемов, с помощью которых оказывают дозированное воздействие на поверхность тела с лечебной или профилактической целью. Этот метод позволяет эффективно влиять на восстановление измененных функций различных органов и систем, а также воздействовать на весь организм в целом, усиливая его защитные и регуляторные функции
Механотерапия	Комплекс физических упражнений на аппаратах и приборах, специально сконструированных для развития движений в отдельных суставах и группах мышц. Метод применяется в комплексе лечебной физкультуры как воздействие на отдельные участки опорно-двигательного аппарата и позволяет быстрее восстанавливать двигательную функцию
Нервно-мышечная релаксация	Система специальных упражнений для расслабления различных групп мышц, направленная на снятие мышечного тонуса, который напрямую связан с различными формами отрицательного эмоционального возбуждения: страх, тревожность, смущение
Аутогенная тренировка	Релаксационная техника, направленная на восстановление динамического равновесия системы гомеостатических саморегулирующих механизмов организма человека, нарушенного в результате стрессового воздействия. Основными элементами методики являются тренировка мышечной релаксации, самовнушение и самовоспитание

в процессах повреждения и регенерации нейронов, при патологии сосудистого тонуса, нервно-мышечной передачи, нарушениях синтеза и секреции нейропептидов головного мозга, модуляции рецепторной активности нейронов и их микроокружения.

В экспериментальном исследовании в условиях алиментарного дефицита магния выявлены обратимые изменения в кардиомиоцитах, характеризующиеся повреждениями сократительного и энергетического аппаратов клетки. С увеличением продолжительности экспериментального дефицита магния в нефронах выявлены нарастающие признаки обратимого повреждения, наиболее выраженные в эпителиоцитах проксимальных и дистальных канальцев почек.

При экспериментальном моделировании алиментарного дефицита магния в течение 8 и 12 нед в головном мозге установлено преобладание процессов обратимого повреждения нейронов в крупноклеточных ядрах гипоталамуса, в пирамидном слое CA1 и CA3 полей гиппокампа, моторной и соматосенсорной коре полушарий большого мозга, ретикулярной формации ствола головного мозга, коре полушарий мозжечка (О.Ю. Евсюков, 2013). Отмечено, что обратимые изменения нейронов головного мозга характеризуются ультраструктурными признаками повреждения митохондрий и аппарата белкового синтеза и сочетаются с развитием процессов атрофического характера на фоне структурных преобразований в сосудах микроциркуляторного русла и увеличения экспрессии белков-транспортеров магния (TRPM6 и TRPM7) в эндотелиоцитах и гладких миоцитах. Обнаруженные структурные и ультраструктурные изменения различных отделов головного мозга могут служить доказательствами целесообразности терапии нейрогенных и психических расстройств, сопровождающихся дефицитом магния, с помощью применения инновационных магнийсодержащих лекарственных препаратов.

Условно выделяют пять типов нарушений у пациентов с гипомагнезиемией: сердечно-сосудистые, церебральные, мышечно-тетанические, висцеральные и обменные (табл. 2). В то же время у большинства пациентов отмечаются нарушения со стороны различных органов и систем, и врач чаще всего сталкивается с индивидуальной клинической картиной, обусловленной дефицитом магния.

Важно подчеркнуть, что стрессовые состояния практически всегда сопровождаются дефицитом магния. В условиях стресса возрастает выброс норадреналина и адреналина, которые способствуют выведению магния из клеток. При этом наблюдается истощение внутриклеточного пула магния, что ведет к высокой концентрации магния в первичной моче и его потере с мочой. Дефицит магния в ряде случаев ведет к снижению внимания, памяти, нарушению сознания, судорогам, может проявляться нарушениями координаторной сферы в виде атаксии, тремора, нистагма. Возможно повышение сухожильных рефлексов, развитие парестезий. Стресс и дефицит магния являются взаимообусловливаемыми процессами, усугубляющими друг друга. Известно, что препараты, содержащие магний, обладают антистрессорным и антидепрессантным действием, в особенности у пациентов с хроническим дефицитом магния.

Дефицит магния непросто диагностировать как по клиническим признакам, так и по анализу крови. При дефиците магния этот элемент может высвобождаться из депо костной ткани. Хотя при обнаружении гипомагнезиемии (магний сыворотки <0,8 ммоль/л) диагноз «дефицит магния» неопровержим, данный критерий является чрезвычайно узким. Самые распространенные диагностические ошибки магниевого дефицита состоят в пренебрежении клиническими проявлениями дефицита магния, в неправильном толковании значений уровней магния в сыворотке, а также в пренебрежении измерениями уровней магния внутри клеток.

Так, в исследовании Л.Н. Боярской и соавт. (2015) проведен анализ частоты встречаемости недостатка магния и его влияние на развитие вегетативной дезадаптации у 48 пациентов в возрасте 7-17 лет с патологией ЖКТ. Установлено, что у 4,2% пациентов показатели и сывороточного, и эритроцитарного магния были снижены, у 19% имеет место гипоэлементоз с субоптимальным уровнем магния в организме. У 25% детей с органическими нарушениями ЖКТ выявлены признаки магниевого гипоэлементоза, что превышает показатели у детей с функциональными нарушениями ЖКТ (10%). Между показателями эритроцитарного магния и параметрами временного анализа вариабельности сердечного ритма у детей с органической патологией ЖКТ выявлена прямая сильная корреляционная связь – в отличие от детей с функциональными нарушениями ЖКТ, не имевших магниевого дефицита. Это свидетельствует о широкой распространенности латентного дефицита магния у пациентов с органической патологией ЖКТ и усилении вегетативной дезадаптации на фоне гипоэлементоза магния.

При выборе препарата магния для лечения пациентов с вегетативными расстройствами, сопровождающимися дефицитом магния, следует помнить, что препараты неорганического магния, такие как магния сульфат, характеризуются крайне низкой биодоступностью магния и оказывают ряд выраженных побочных эффектов (О.А. Громова и соавт., 2006). Для компенсации дефицита магния следует отдавать предпочтение препаратам с высокой биодоступностью – органическим препаратам магния. К ним относится Магнерот («Верваг Фарма», Германия) – соль магния и оротовой кислоты. Одна таблетка содержит 500 мг оротата магния (32,8 мг магния). Установлено, что оротовая кислота необходима для фиксации магния в клетке. По групповой принадлежности оротовая кислота относится к метаболическим средствам, а по фармакологическим эффектам является нестероидным анаболическим препаратом, который называли «малым стероидом». Оротовая кислота

Продолжение на стр. 38.



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

К вопросу о лечении расстройств вегетативной нервной системы

Продолжение. Начало на стр. 36.

стимулирует синтез аденозинтрифосфата (АТФ). Поскольку 90% внутриклеточного магния связано с АТФ, то относительное повышение внутриклеточного депо АТФ посредством оротовой кислоты улучшает фиксацию магния в клетках.

Хорошо изучено влияние оротовой кислоты на белковый обмен. Будучи одним из предшественников пиримидиновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот, она активирует синтез белковой основы жизненных процессов. Поэтому основная сфера ее применения как фармакологического препарата – нарушение белкового обмена в первую очередь при ослаблении альбуминообразующей функции печени, дистрофических изменениях в миокарде, развившихся как вследствие патологических процессов (миокардит, инфаркт миокарда), так и в результате физического перенапряжения (например, у спортсменов), а также в качестве общего стимулятора обменных процессов. Кроме белкового обмена, доказано влияние оротовой кислоты на метаболизм галактозы, холестерина, витамина B_{12} и фолиевой кислоты (Т.В. Горбат, Т.А. Нечесова и соавт., 2015).

В ряде исследований было показано, что применение препаратов магния значительно уменьшает выраженность вегетативных симптомов, в особенности гипервентиляционных расстройств, которые, как правило, являются следствием тревожно-невротических либо тревожно-депрессивных расстройств (А.М. Вейн и соавт., 2003; Е.С. Акарачкова и соавт., 2011). В исследовании А.Г. Калачевой (2011) отмечено, что элементный статус молодых людей 19-25 лет характеризуется недостатком магния. Элементный статус влияет на параметры памяти и внимания при разных уровнях психоэмоционального стресса. Применение препаратов магния в течение 8 нед у молодых людей снижает уровень психоэмоционального стресса за счет уменьшения переживания хронического стресса и проявлений личностных и поведенческих деформаций, улучшает параметры зрительной, слухоречевой и двигательной памяти, корректирует дизэлементоз (обеспечивает восполнение дефицита магния, выведение избытка натрия, бария и бора).

В исследовании Н.А. Коровиной и соавт. (2006) была изучена эффективность терапии препаратами магния у 35 детей и подростков с кардиоревматическими заболеваниями. Отмечено достоверное ($p<0,05$) снижение частоты клинических проявлений нейровегетативных нарушений у большинства обследованных пациентов. При этом наиболее существенной была динамика таких клинических проявлений, как кардиалгии, тахикардия, повышение АД, головные боли, головокружения, слабость, утомляемость, тревожность и раздражительность, нарушение качества сна. Установлено, что магний оказывает отчетливое гипотензивное действие при повышении АД, обусловленном преобладающими симпатикотоническими влияниями у детей с вегетативной дисфункцией. Полученные данные согласуются с предположением о депрессорном влиянии магния на выработку и активность катехоламинов и о частичной блокаде рецепторов, чувствительных к адреналину. Не исключается также влияние магния на центральные механизмы регуляции АД (A.O. Davies et al., 1987).

В одном из наших исследований был проведен анализ обеспеченности организма магнием у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) молодого возраста и на основе клинико-инструментальных и лабораторных исследований оценивалась эффективность антигипертензивной терапии с добавлением оротата магния. В исследовании пациентам I группы назначалась комплексная терапия, включавшая ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и оротат магния (Магнерот) в дозе 500 мг 3 р/сут в течение 8 нед. Пациенты II группы получали монотерапию ингибитором АПФ (А.Н. Беловол, И.И. Князькова, 2015). Установлено, что включение оротата магния в комплексную терапию лечения молодых мужчин с АГ приводит к дополнительному снижению максимальных значений систолического и диастолического АД в течение суток, снижению вариабельности АД, скорости утреннего подъема систолического АД, а также повышению уровня магния в сыворотке крови наряду с положительным влиянием терапии на липидный обмен.

Оротат магния широко применяется при патологии соединительной ткани. Предполагается, что под влиянием оротата магния происходят изменения архитектоники рыхлой волокнистой соединительной ткани, проявляющиеся в упорядоченности взаиморасположения волокон, увеличении содержания аморфного вещества рыхлой волокнистой соединительной ткани, участвующего в метаболических процессах миокарда, улучшении диффузионной способности и архитектоники соединительной ткани, определяющей улучшение эластичности и растяжимости (А.Г. Автандилов и соавт., 2013).

В исследованиях показана эффективность терапии препаратами магния в лечении пациентов с дисплазией соединительной ткани и нарушениями ритма сердца. В исследовании Г.И. Нечаевой и соавт. (2007), включившем 72 пациента с дисплазией соединительной ткани и аритмиями, с целью коррекции выявленных нарушений ритма с учетом необходимости восстановления баланса вегетативной нервной системы назначали оротат магния длительностью 4 мес. После проведенной терапии отмечена достоверная динамика по ряду субъективных проявлений. Так, уменьшилась частота жалоб астенического характера ($p<0,01$), жалоб на сердцебиения, перебои в работе сердца, кардиалгии; достоверно улучшилась переносимость умеренной физической нагрузки ($p<0,001$). По данным суточного мониторирования электрокардиограммы отмечено снижение частоты желудочковых экстрасистол у пациентов, у которых изначально констатировали экстрасистолию высокой и низкой градаций; в 25% случаев желудочковые экстрасистолы низкой градации исчезли полностью. У пациентов с суправентрикулярной экстрасистолией вместо политопных и парных суправентрикулярных экстрасистол после лечения регистрировали монотопные и одиночные эктопии. Антиаритмическая активность оротата магния в данном случае, предположительно, обусловлена входящим мембраностабилизирующим действием магния, который препятствует клеточной потере калия, уменьшает дисперсию интервала QT, а также ослабляет влияние на сердце симпатической нервной системы.

Продемонстрировано, что прием оротата магния у пациентов с пролапсом митрального клапана оказывает благоприятное влияние на показатели эхокардиографии (уменьшение глубины пролабирования митрального клапана, уменьшение степени митральной регургитации) (Е.В. Акатова и соавт., 2011). 15-летнее наблюдение за пациентами с пролапсом митрального клапана, которые дважды в год 3-месячными курсами принимали оротат магния в дозе 1500 мг/сут, показало улучшение клинического статуса и уменьшение частоты сердечных сокращений, количества эпизодов тахикардии, продолжительности интервала QT, частоты пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии и отчетливое улучшение качества жизни (А.И. Мартынов и соавт., 2011). В исследовании также отмечено, что количество пациентов с гиперсимпатикотонией в результате лечения уменьшилось в 2 раза, с ваготонией – в 3 раза.

Метаанализ (И.Ю. Торшин и соавт., 2015), включавший 19 рандомизированных исследований (n=1190) с применением препарата Магнерот в кардиологической практике, был посвящен установлению связи между его приемом и риском развития 50 патологических состояний. Средняя доза препарата составляла ~1878 мг/сут в течение 4,2 мес в среднем. Установлены достоверные связи между приемом препарата и снижением риска возникновения гипомагниемии. Отмечено, что прием оротата магния снижает риск развития вегетососудистой дистонии; оказывает положительные эффекты на отдельные симптомы вегетососудистой дистонии (уменьшение частоты утренней головной боли, головной боли напряжения, головокружений). Кроме того, лечение оротатом магния уменьшает риск развития желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. На фоне терапии оротатом магния также снижается риск развития АГ, что, предположительно, обусловлено влиянием препарата на эндогенный синтез оксида азота – одного из наиболее эффективных вазодилататоров организма. Доказано, что снижение нарушений ритма сердца было ассоциировано с несколько более низкими дозами оротата магния (1800 мг/сут в среднем), в то время как компенсация характерных для вегетососудистой дистонии сосудистых нарушений наблюдалась при приеме более высоких суточных доз (2000-3000 мг/сут). Для компенсации гипомагниемии требовался прием в среднем 230±233 г оротата магния в течение 3,5 мес, а для достижения антигипертонического эффекта – 420±207 г в течение 6 мес. При этом в клинических исследованиях, вошедших в метаанализ, не были зарегистрированы побочные эффекты, связанные с применением оротата магния. Пациенты отмечали хорошую его переносимость на фоне тех или иных положительных эффектов воздействия на состояние сердца и сосудов. Полученные данные позволили авторам заключить, что использование оротата магния перспективно не только для терапии пролапса митрального клапана и компенсации гипомагниемии, но и для профилактики и лечения нарушений ритма сердца, регуляции АД и улучшения функционирования вегетативной нервной системы.

Заключение. Лечением пациентов с вегетососудистой дистонией занимаются врачи самых разных специальностей: педиатры, терапевты, семейные врачи, кардиологи, невропатологи, психиатры, эндокринологи. Несмотря на богатый арсенал современных лекарственных препаратов, лечение соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы остается достаточно сложной задачей. Среди терапевтических вмешательств особое место занимает организация правильного режима труда и отдыха пациента (нормированный рабочий день, возможность нормального сна, борьба с гипоксией и гиподинамией, отказ от вредных привычек) наряду с проведением профилактических мероприятий с применением немедикаментозных и медикаментозных методов лечения. Для обеспечения патогенетической направленности лечения необходимо учитывать направленность вегетативных реакций (симпатикотоническая, ваготоническая, смешанного типа).

Витаминные, коферментные препараты и препараты, содержащие макро- и микроэлементы, представляют собой важную группу фармакологических средств, применяемых для лечения и профилактики соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы. Одной из наиболее рациональных комбинаций является сочетание магния с оротовой кислотой, которая обеспечивает доставку ионов магния непосредственно в клетку, где происходит диссоциация оротата магния. Оротовая кислота обладает кардиопротективными свойствами и оказывает самостоятельное фармакотерапевтическое действие. Продемонстрировано, что включение оротата магния в комплексное лечение расстройств вегетативной нервной системы у пациентов с пролапсом митрального клапана, АГ и другой сердечно-сосудистой патологией способствует улучшению течения заболеваний; при этом терапия оротатом магния характеризуется хорошим профилем переносимости и безопасности.

Список литературы находится в редакции.

Таблица 2. **Клинические проявления гипомагнезиемии (О.А. Громова, Н.П. Кокорина и соавт., 2011)**

Сердечно-сосудистые	Церебральные	Мышечно-тетанические	Висцеральные	Обменные
Боли в области сердца, аритмии, тахикардия, гипертония, гипотония, ишемия миокарда	Головные боли, головокружения. Нарушение мозгового кровотока, нарушения памяти. Чувство страха, депрессия, раздражительность, нарушения сна, притупление обоняния.	Парестезии, судороги мышц, нарушение чувствительности кожных покровов, мышечная слабость, тремор, поллакиурия	Разлитые боли, спазмы в животе, тошнота, рвота, запоры, сменяющиеся поносами, поллакиурия, бронхоспазм, альгоменорея	Увеличение суточного диапазона температуры, зябкость, низкая толерантность к холоду, склонность к отекам, гиперальдостеронизму, снижение толерантности к глюкозе, сгущение желчи, камни желчного пузыря, камни в почках, нарушение формирования соединительной ткани, остеопороз, остеоартроз, остеохондроз, постстрессорная полиурия, накопление токсичных металлов (берилий, свинец, кадмий, алюминий, никель и др.)

И.Ю. Головач, д. мед. н., профессор, **Т.М. Чипко**, к. мед. н.,
Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

Феномен Рейно, дигитальные язвы и критическая ишемия при системной склеродермии: современные взгляды на проблему и менеджмент



И.Ю. Головач



Т.М. Чипко

Системная склеродермия (ССД) – это системное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется фиброзом, повреждением сосудов и иммунологическими отклонениями с различной степенью вовлеченности внутренних органов. Несмотря на то что часто ССД клинически подразделяются на два подтипа по степени поражения кожи – диффузный и ограниченный (лимитированный), феномен Рейно и его осложнения являются универсальными признаками заболевания, которые встречаются более чем у 95% пациентов [19]. Хорошо известно, что ангиопатия при ССД вызывает нарушения микроциркуляции с ишемией органов, активацией фибробластов и последующим развитием обширного фиброза [3]. В связи с этим феномен Рейно является потенциально опасным симптомом, поскольку он довольно часто прогрессирует вплоть до изъязвлений (у 50% пациентов), приводя к гангрене конечности [12].

Серьезность ситуации связана с формированием структурных нарушений и функциональных сосудистых аномалий при феномене Рейно в рамках ССД в отличие от первичных (идиопатических) форм данного феномена, когда сосудистые отклонения являются полностью обратимыми и никогда не прогрессируют до необратимой травмы тканей. Таким образом, дигитальная васкулопатия является одним из факторов, приводящих к хронической ишемической боли и инвалидности у пациентов с ССД.

Первичный феномен Рейно является временным обратимым вазоспастическим явлением. Феномен Рейно представляет собой эпизоды преходящей ишемии вследствие вазоспазма артерий, прекапиллярных артериол и кожных артериовенозных анастомозов под влиянием холода и эмоционального стресса [5]. Чаще всего он затрагивает пальцы рук и ног, кончики ушей, нос и соски [27]. Как правило, изменения цвета кожи претерпевают три фазы: начальная бледность, цианоз и эритема как выражение компенсаторной вазодилатации. Клинические проявления феномена Рейно можно сгруппировать следующим образом [1]:

• наиболее часто изменения окраски наблюдаются на пальцах кистей;

• изменения начинаются на одном пальце, в дальнейшем распространяются на другие пальцы и становятся симметричными на обеих кистях;

• наиболее часто вовлекаются II-IV пальцы кистей, большой палец обычно остается нетронутым;

• изменение окраски кожи может отмечаться и на других участках – ушные раковины, кончик носа, лицо, над коленями;

• во время атак Рейно возможно появление сетчатого ливедо на конечностях, которое проходит после завершения вазоспазма;

• в редких случаях наблюдается поражение языка, что проявляется его онемением и преходящими нарушениями речи (речь становится невнятной, смазанной);

• значительная часть больных предъявляют жалобы на сенсорные нарушения (онемение, покалывание, боль) во время атаки.

Распространенность феномена Рейно составляет менее 10% в общей популяции [21]. N.A. Flavahan (2015) [8] в недавнем обзоре акцентирует внимание на терморегуляторных механизмах как основе для понимания феномена Рейно, подчеркивая роль артериовенозных анастомозов и повышенной активности α_2-адреноблокаторов в снижении кровотока.

Феномен Рейно при ССД является следствием структурных и функциональных сосудистых нарушений с выраженной пролиферацией интимы дистальных артерий конечностей (дигитальных артерий). Сосудистые изменения имеют двоякий характер. С одной стороны, значительная пролиферация и фиброз интимы, эндотелиальное повреждение приводят к усилению высвобождения сосудосуживающих медиаторов и одновременному снижению уровней сосудорасширяющих молекул. С другой стороны, частые эпизоды вазоспазма приводят в конечном итоге к прогрессирующей ишемии тканей, продукции свободных супероксидных радикалов и еще больше усиливают патологические изменения в тканях [14]. Патофизиология феномена Рейно связана со сложными механизмами и предполагает взаимодействие между сосудистыми, внутрисосудистыми факторами и механизмами нервного контроля.

Диагноз феномена Рейно устанавливается в первую очередь на основании жалоб и клинических симптомов и считается достоверным при положительном ответе на три следующих вопроса [1]:

1. Отмечается ли необычная чувствительность пальцев к холоду?

2. Изменяется ли цвет пальцев под воздействием холода?

3. Становятся ли они белыми и/или синеватыми?

При положительном ответе на все три вопроса диагноз феномена Рейно является достоверным.

Вторичный феномен Рейно наиболее часто встречается при системных заболеваниях соединительной ткани с наибольшей распространенностью при ССД (до 95% случаев), а также при системной красной волчанке (около 40%), дерматомиозите в рамках антисинтетазного синдрома (около 25%), ревматоидном артрите (10%). Диагностические критерии первичного и вторичного феномена Рейно представлены в таблице 1 [18].

Принято считать, что изъязвление кончиков (подушечек) пальцев является следствием ишемии, тогда как изъязвление на разгибательной поверхности пальцев имеет «травматический» характер. До сегодняшнего дня мы не обладали достаточным количеством доказательств данной теории [13]. Однако исследование B. Ruaro и соавт. (2015) [22], включившее 20 пациентов с ССД и язвами пальцев, продемонстрировало достоверное снижение кровотока в месте образования язв пальцев и улучшение его при заживлении. Ишемизация тканей также лежит в основе развития остеолиза, преимущественно ногтевых фаланг [2].

Возможности прогнозирования развития дигитальных язв имеют огромное клиническое значение, поскольку это позволит выделить группу пациентов, требующих целенаправленных профилактических воздействий. За последнее время в ходе нескольких исследований были описаны предикторы изъязвлений при ССД и прогностические факторы. В большом проспективном исследовании (n=623) с участием пациентов с ССД было установлено, что к наиболее сильным факторам риска развития новых дигитальных язв в течение последующих 6 мес относятся: плотность капилляров на среднем пальце доминирующей руки (анормальная капилляроскопическая картина), число язв пищеварительного тракта и наличие исходной критической ишемии [7]. К другим предикторам изъязвлений кончиков пальцев следует относить наличие антител к топоизомеразе (anti-Scl-70) [16, 29], наличие антител к рецептору типа А эндотелина-1 (ЭТ-1) [23], увеличение циркулирующих уровней ЭТ-1, а также тяжесть изменений термографии [4]. В систематическом обзоре PRISMA I. Silva и соавт. (2015) [24] суммировали факторы риска развития дигитальных язв, которыми являются: подтип диффузного поражения кожи при ССД, ранний дебют феномена Рейно, наличие антител к топоизомеразе (anti-Scl-70), анормальная картина капилляроскопии, повышение уровней ЭТ-1 и низкий уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Таблица 1. **Диагностические критерии первичного и вторичного феномена Рейно**

Первичный феномен Рейно	Вторичный феномен Рейно
• Эпизоды вазоспазма под влиянием холода или эмоционального стресса • Симметричность атак • Отсутствие некроза, изъязвлений или гангрены • Отсутствие анамнестических данных и объективных признаков вторичного феномена Рейно • Нормальные капилляры ногтевого ложа • Нормальное значение СОЭ • Отрицательные результаты исследования антинуклеарных антител	• Возраст развития болезни старше 30 лет • Эпизоды вазоспазма сопровождаются болью, ассиметричные или ассоциируются с ишемическими повреждениями кожи • Наличие основного фактора, приводящего к структурным изменениям тканей • Клинические признаки, характерные для заболеваний соединительной ткани • Выявление специфических антител (антинуклеарных, а также подтверждающих системное заболевание соединительной ткани) • Признаки поражения микроциркуляторных сосудов при капилляроскопии ногтевого ложа

Одновременно признается, что наличие дигитальных язв связано с тяжелым течением болезни и даже повышенной смертностью. В многофакторном анализе 3196 пациентов из базы данных EUSTAR история дигитальных язв была достоверным прогностическим фактором смерти [20].

Механизм развития дигитальных язв при ССД объясняется несколькими факторами, которые включают повторяющиеся микротравмы, истончение кожи, ее сухость и наличие кальциноза. Считается, что 8-12% язв возникают на основе кальциноза кожи и подкожной клетчатки. Однако длительная ишемия вследствие феномена Рейно является наиболее важным механизмом [21]. Дигитальные язвы различаются размерами и границами, наличием обнаженных тканей (кость, сухожилие), кальциноза тканей. Язвы считаются острыми до 3 мес, хроническими – более 6 мес. Клинические исходы язв зависят от многочисленных факторов. Потеря мягких тканей и костей наблюдается примерно у 30% пациентов с ССД и дигитальными язвами. В ходе 7-летнего мониторинга осложнений у больных с язвами в 11% случаев выявлена гангрена; при неэффективности или отсутствии лечения, наличии рецидивирующих ишемических атак развитие гангрены впоследствии наблюдалось у 100% больных [25]; 12% пациентов с дигитальными язвами требовали госпитализации и хирургического вмешательства.

Критическая ишемия конечностей при ССД является ургентным состоянием и требует неотложных мероприятий. Поскольку в основе развития критической ишемии лежит необратимая ишемия (в отличие от феномена Рейно), то этот процесс может быстро привести к гангрене конечности и возможной потере пальцев. На рисунке 1 (а, б, в) представлены фотографии пациентов с дигитальными язвами и развившейся критической ишемией на фоне ССД.

Возникновение критической ишемии сопровождается сильной болью, что иногда даже требует применения

Продолжение на стр. 40.

И.Ю. Головач, д. мед. н., профессор, **Т.М. Чипко**, к. мед. н.,
Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

Феномен Рейно, дигитальные язвы и критическая ишемия при системной склеродермии: современные взгляды на проблему и менеджмент

Продолжение. Начало на стр. 39.

наркотических аналгетиков. Малейшие прикосновения и движения вызывают боль. Появлению критической ишемии предшествуют изменения окраски пальцев, стойкое побеление, позже посинение, возникает граница между «синей» и «белой» зонами пальцев. Обычное согревание рук не оказывает никакого положительного воздействия (что, возможно, было эффективно ранее). Обычно критическая ишемия развивается во II-IV пальцах рук. Несмотря на то что в основе васкулопатии при ССД лежит вазоокклюзионная болезнь, быстрые и решительные действия обладают реверсионным потенциалом и способны предупредить потерю мягких тканей и даже пальцев.

Ведение пациентов с феноменом Рейно, дигитальными язвами / некрозами при ССД включает нефармакологические, фармакологические подходы и хирургическое вмешательство (табл. 2). Используемые нефармакологические модальности включают избегание триггеров, провоцирующих эпизоды ишемии, в том числе холодовой контакт, эмоциональный стресс или лекарства, способствующие сужению сосудов, включая β-адреноблокаторы, антимигренозные препараты (такие как суматриптан и эрготамин), пероральные контрацептивы, некоторые химиотерапевтические агенты (такие как цисплатин, винбластин, таргетные блокаторы тирозинкиназы, др.) и амфетамины. Прекращение курения абсолютно необходимо для предотвращения дальнейшего сосудистого повреждения уже уязвимой ишемизированной ткани.



Рис. 1. Критическая ишемия пальцев с дигитальными некрозами тканей, развившаяся на фоне тяжелого течения феномена Рейно у пациентов с ССД (фото из архива авторов)

Вазоактивные методы терапии являются центральными в фармакологическом лечении сосудистых осложнений ССД. E. Hachulla и соавт. (2007) [10] сообщают, что вазодилатационная терапия значительно задерживает развитие дистальных изъязвлений (отношение рисков, ОР 0,17; 95% доверительный интервал, ДИ 0,09-0,32).

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) мало изучены в лечении/профилактике дигитальных язв, хотя многие клиницисты используют препараты этой группы (чаще всего нифедипин) в лечении тяжелого феномена Рейно [14]. В рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали пероральный нифедипин (30 мг ежедневно в течение 4 нед, а затем 60 мг ежедневно в течение 12 нед) и внутривенное введение илопроста для лечения тяжелого феномена Рейно. Согласно полученным результатам среднее количество дигитальных язв было уменьшено с 4,3 до 1,4 после 16 нед лечения нифедипином. При применении илопроста число дигитальных повреждений уменьшилось с 3,5 до 0,6. Повышение температуры рук и улучшение микроциркуляции было отмечено только при применении илопроста.

Несмотря на то что существует достаточно сильное терапевтическое обоснование роли ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при ССД и сосудистых осложнениях в качестве агентов ремоделирования сосудов (как и у пациентов с ишемической болезнью сердца), в настоящее время отсутствует доказательная база, подтверждающая эффективность этого вмешательства. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом испытании, включавшем 210 пациентов с лимитированной ССД или аутоиммунным феноменом Рейно (с наличием специфических склеродермических аутоантител), трехлетнее лечение квинаприлом не ассоциировалось со значительным уменьшением числа новых дигитальных язв (ОР -0,08; 95% ДИ от -0,23 до 0,06) [9].

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) ингибируют деградацию (и, следовательно, увеличивают биодоступность) циклического гуанозинмонофосфата (ГМФ) с последующей вазодилатацией. В метаанализе эффективности терапии дигитальных язв, включавшем 31 рандомизированное контролируемое исследование, применение ингибиторов ФДЭ-5 (на основе трех рандомизированных клинических исследований, n=85) ассоциировалось с заживлением язв и улучшением состояния пациентов.

В недавнем многоцентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании, в которое включили 84 пациента, лечение силденафилом в течение 12 нед сопровождалось значительным сокращением числа новых дигитальных язв (0,86 против 1,51). Тем не менее время заживления этих язв (основная конечная точка исследования) не уменьшалось [11]. Три коммерчески доступных ингибитора ФДЭ-5 включают силденафил, варденафил и тадалафил. Силденафил и варденафил имеют более короткий период полураспада – около 4 ч, в то время как период полувыведения тадалафила намного дольше – в течение 18 ч. Дозы оральных вазодилатирующих препаратов, которые наиболее часто используются в терапии феномена Рейно и его осложнений, представлены в таблице 3.

Таблица 2. **Перечень терапевтических воздействий при феномене Рейно и дигитальных язвах / некрозах**

Нефармакологическое лечение
Отказ от курения
Избегать холода, стрессов, использования сосудосуживающих средств, например β-адреноблокаторов и амфетаминов
Использование грелок для рук/ног и защитной одежды
Фармакологическое лечение феномена Рейно
БКК
БРА
α-адреноблокаторы
Лечение дигитальных язв
Ингибиторы фосфодиэстеразы
Аналоги простациклина
Антагонисты рецепторов эндотелина
Нитраты
Статины
Локальное лечение язв
Увлажнение кожи, гель с витамином Е
Антибиотикотерапия топическая/системная при сопутствующей инфекции
Адекватный контроль боли
Дебридмент при наличии показаний
Хирургическое лечение феномена Рейно и дигитальных язв
Центральная симпатэктомия (эндоскопическая торакальная симпатэктомия)
Дигитальная симпатэктомия
Ботулинический токсин
Трансплантация аутологичной жировой ткани
Хирургическая ампутация

Примечания. БКК – блокаторы кальциевых каналов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина.

Простаноиды являются мощными вазодилататорами, а также ингибируют агрегацию тромбоцитов и пролиферацию клеток гладких мышц сосудов. Илопрост, одобренный в Европе для лечения дигитальных язв, связанных с ССД, представляет собой химически стабильный аналог простациклина с двойным вазодилататорным и тромбоцитарным эффектами [6]. Илопрост является синтетическим аналогом простациклина, вызывает подавление агрегации и активации тромбоцитов, дилатацию артериол и венул, повышает плотность капилляров и снижает повышенную сосудистую проницаемость, обусловленную медиаторами, такими как серотонин и гистамин, в системе микроциркуляции; активирует эндогенный фибринолиз, обеспечивает противовоспалительный эффект, подавляет адгезию и миграцию лейкоцитов после повреждения эндотелия, а также накопление лейкоцитов в ишемизированных тканях.

При внутривенном введении простаноидов отмечается достаточно высокая частота побочных эффектов и плохая переносимость препаратов, включая системную гипотензию, головокружение, приливы, желудочно-кишечные расстройства, боль в челюсти и миалгию, что отмечается у 92% пациентов.

Внутривенную терапию простаноидами следует рассматривать при рефрактерном течении феномена Рейно, особенно у пациентов с генерализованной формой ССД и в холодное время года. Наиболее часто используется внутривенный илопрост (3-5 дней лечения со скоростью 0,5-2 нг/кг/мин в течение 6 ч, повторные курсы каждые 4/6/8 нед в течение 52 нед) и эпопростенол.

Сообщалось также о внутривенной терапии простаноидами для улучшения заживления дигитальных язв и сокращения количества новых. В двух мультицентровых двойных слепых рандомизированных исследованиях внутривенная терапия простаноидами (илопрост 0,5-2,0 нг/кг/мин в течение 6 ч в течение 5 дней подряд) была связана со значительно большим заживлением дигитальных язв, чем в группе плацебо [28].

В тяжелых случаях течения васкулопатий, при рецидивирующих незаживающих язвах пациенты должны получать повторные курсы простаноидов; непрерывные или расширенные курсы внутривенной терапии следует рассматривать в клинически тупиковых ситуациях [15].

Необходимо отметить, что пероральные препараты простаноидов (илопрост, а также новые препараты – берапрост, цизапрост, трепростинил) не продемонстрировали какого-либо улучшения в заживлении дигитальных язв [26]. Другие аналоги простагландина – алпростадил – реже применяются в лечении феномена Рейно и дигитальных язв.

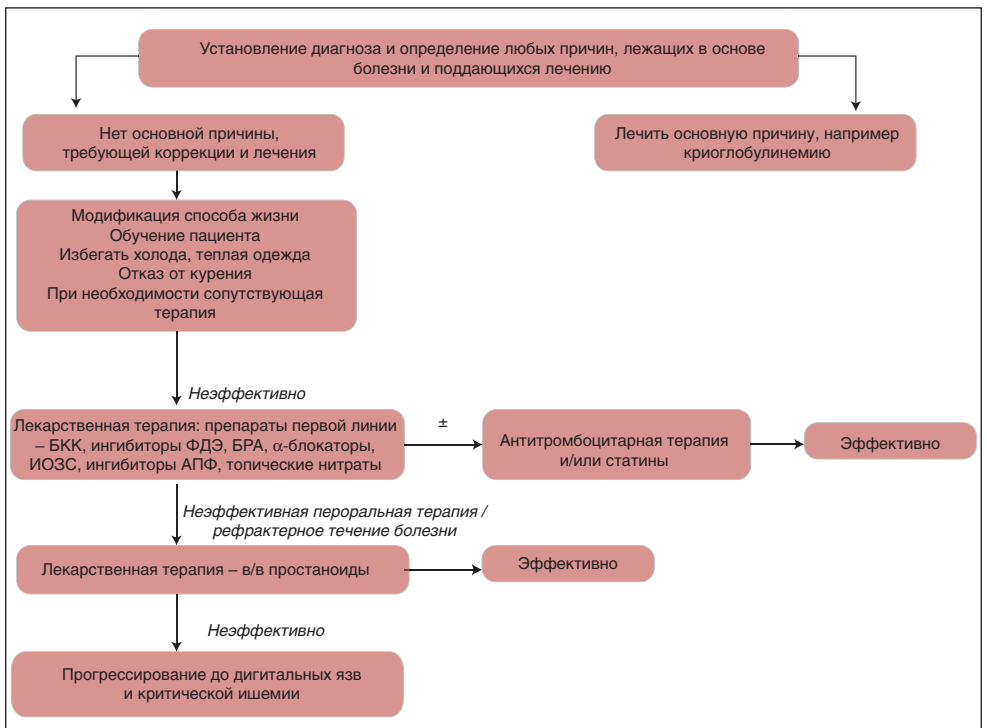
Таблица 3. **Дозы вазодилатирующих препаратов в терапии феномена Рейно и дигитальных язв**

Класс препаратов	Препарат	Обычные дозировки препаратов
БКК	Нифедипин (медленного высвобождения)	10 мг 2 раза в сутки → 40 мг 2 раза в сутки
	Амлодипин	5 мг 1 раз в сутки → 10 мг 1 раз в сутки
	Дилтиазем	60 мг 2 раза в сутки → 120 мг 2 раза в сутки
БРА I	Лозартан	25 мг 1 раз в сутки → 100 мг 1 раз в сутки
α-блокаторы	Празозин	0,5 мг 2 раза в сутки → 2 мг 2 раза в сутки
Ингибиторы АПФ	Лизиноприл	5 мг 1 раз в сутки → 20 мг 1 раз в сутки
Ингибиторы ФДЭ-5	Силденафил	20/25 мг 3 раза в сутки → 50 мг 3 раза в сутки
	Тадалафил	10 мг через день → 20 мг 1 раз в сутки

Празозин как антагонист α_1-адренергического рецептора в двух рандомизированных исследованиях продемонстрировал благоприятное влияние на течение феномена Рейно [30]. Сообщалось, что применение празозина в дозе 1 мг 3 раза в сутки способствует улучшению течения заболевания и прогноза по сравнению с плацебо и сопряжено с меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с использованием более высоких доз. К сожалению, опубликованных данных о его влиянии на дигитальные изъязвления очень мало.

Местные нитраты использовались для улучшения локального кровотока, однако относительно сложное применение и потенциальные побочные эффекты уменьшили энтузиазм в отношении их регулярного использования.

ЭТ-1 является не только мощным вазоконстриктором, но и оказывает выраженное пролиферативное действие на гладкомышечные клетки и фибробласты, действуя через два рецептора (ЭТА и ЭТВ) [26]. В целом ЭТА и ЭТВ, обнаруженные в клетках гладких мышц, способствуют вазоконстрикции и гиперплазии, в то время как ЭТВ, который также находится на эндотелиальных клетках, способствует вазодилатации.



Примечания. ИОЗС – ингибиторы обратного захвата серотонина; в/в – внутривенно.

Рис. 2. Ведение пациентов с синдромом Рейно в реальной клинической практике в соответствии с рекомендациями Британской исследовательской группы по склеродермии (адаптировано по [13] и [15])

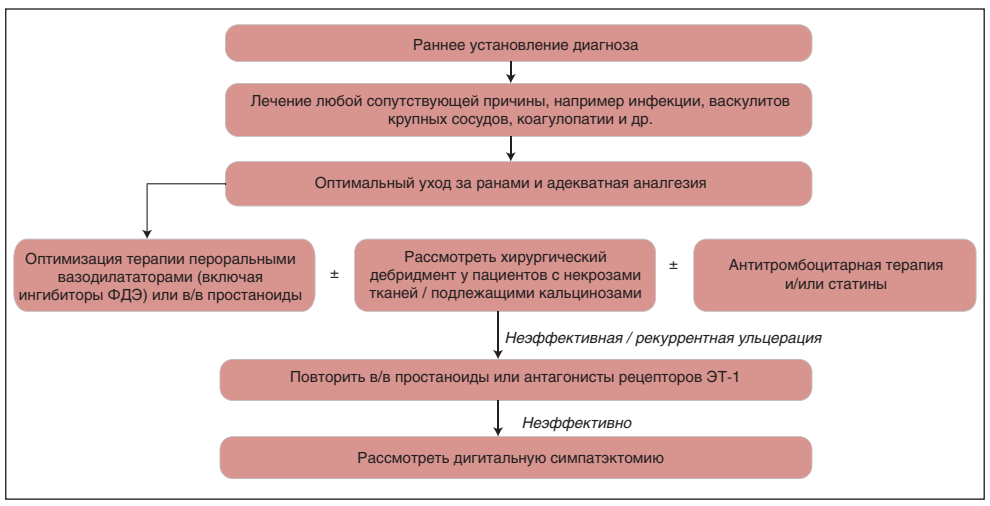


Рис. 3. Ведение пациентов с дигитальными язвами в соответствии с рекомендациями Британской исследовательской группы по склеродермии (адаптировано по [13] и [15])

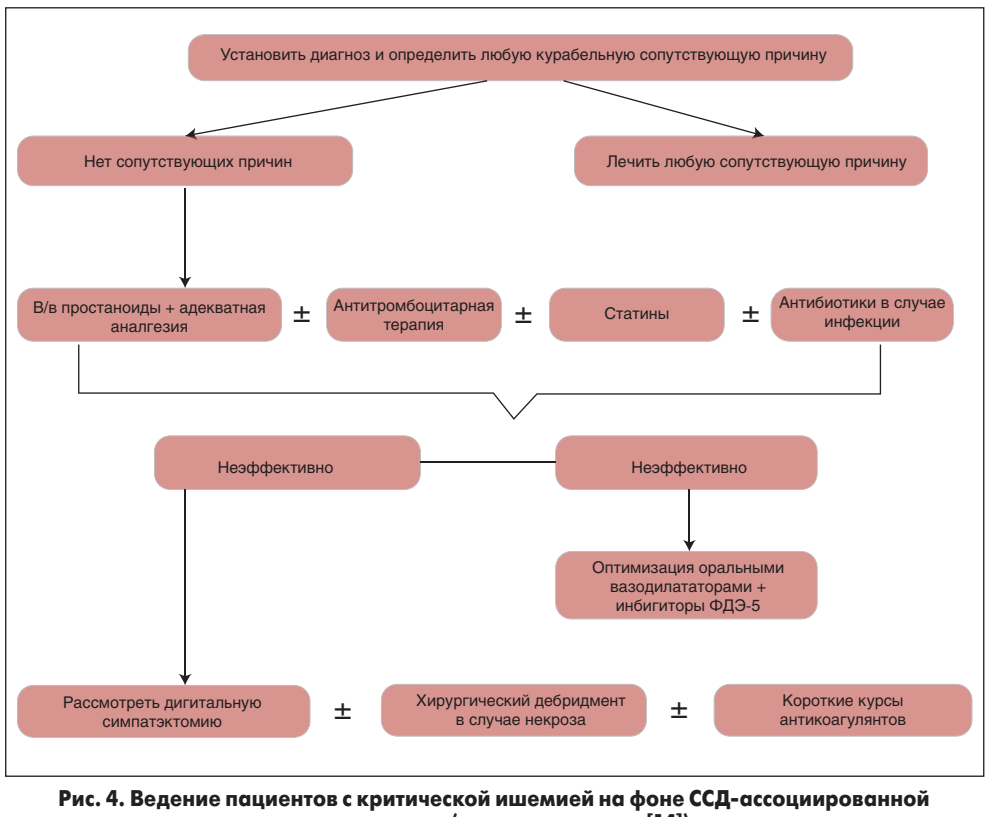


Рис. 4. Ведение пациентов с критической ишемией на фоне ССД-ассоциированной васкулопатии (адаптировано по [14])

Бозентан является двойным антагонистом рецепторов ЭТ-1, лицензированным в Европе для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и профилактики рецидивирующих дигитальных язв. Два крупных многоцентровых двойных слепых рандомизированных контролируемых исследования продемонстрировали, что лечение бозентаном значительно сократило количество новых изъязвлений [17]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании влияния бозентана на заживление и профилактику ишемических дигитальных язв у пациентов с ССД, включившем 188 пациентов с ССД, 24-недельное применение бозентана (62,5 мг 2 раза в сутки 4 нед и 125 мг 2 раза в сутки) ассоциировалось с 30% снижением количества новых дигитальных язв [17]. Бозентан одобрен в Европе для профилактики дигитальных язв при склеродермии, однако Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) после тщательного анализа одобрен не был. Бозентан может быть важным методом лечения, учитывая его пероральное применение и потенциально уникальную способность предотвращать образование новых дигитальных изъязвлений.

У пациентов с некурабельными упорными дигитальными язвами, рефрактерными к терапии ингибиторами ФДЭ-5 и внутривенным инфузиям простаноидов, антагонисты рецепторов ЭТ-1 могут быть особенно полезными.

На сегодняшний день для лечения ЛАГ в Европе утверждены два новых антагониста рецепторов ЭТ-1: мацитентан и амбризентан, которые проходят исследования в лечении дигитальных язв при ССД.

Кальциноз тканей, окружающих язву, может потребовать хирургической обработки, если другие меры по ее заживлению не увенчались успехом. Дигитальная (ладонная) симпатэктомия может принести значимую пользу пациентам, не ответившим на консервативные методы терапии [15]. Безусловным ограничением является то, что данная методика выполняется в отдельных специализированных хирургических центрах.

На рисунках 2, 3 и 4 представлены адаптированные рекомендации по ведению пациентов с феноменом Рейно, дигитальными изъязвлениями и критической ишемией. Они представляют ступенчатый вариант усиления терапии в зависимости от эффективности или неэффективности ранее проводимых мероприятий, основанных на передовой клинической практике.

Таким образом, ССД-ассоциированная васкулопатия является серьезной и актуальной проблемой, которая значительно усугубляет течение ССД. В связи с этим поиск и разработка хорошо переносимых, недорогих, доступных терапевтических вариантов лечения феномена Рейно и его осложнений в виде дигитальных язв остается приоритетным направлением. Использование предложенного многогранного терапевтического подхода для оптимизации ведения пациентов с феноменом Рейно и дигитальными изъязвлениями позволит адекватно курировать таких пациентов и предотвратить образование новых повреждений для обеспечения пациентам достойного качества жизни.

Литература

1. Алекперов Р.Т. Синдром Рейно как мультидисциплинарная проблема. Альманах клинической медицины. 2014; 35: 94-100.
2. Волков А.В., Юдкина Н.Н. Внутривенный илопрост в комплексной терапии сосудистых нарушений у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани. Современная ревматология. 2013; 2: 70-74.
3. Синяченко О.В., Егудина Е.Д., Микуксте В.Я. и соавт. Ангиопатия при системной склеродермии. Украинский ревматологический журнал. 2017; 67 (1): 5-11.
4. Blaise S., Roustit M., Carpentier P., et al. The digital thermal hyperemia pattern is associated with the onset of digital ulcerations in systemic sclerosis during 3 years of follow-up. Microvasc Res. 2014; 94: 119-122.
5. Block J.A., Sequeira W. Raynaud's phenomenon. Lancet. 2001; 357 (9273): 2042-2048.
6. Botzoris V., Drosos A.A. Management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. Joint Bone Spine. 2011; 78 (4): 341-346.
7. Cutolo M., Herrick A.L., Distler O., et al. Nailfold videocapillaroscopic and other clinical risk factors for digital ulcers in systemic sclerosis: a multicenter, prospective cohort study. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (10): 2527-2539.
8. Flavahan N.A. A vascular mechanistic approach to understanding Raynaud phenomenon. Nat Rev Rheumatol. 2015; 11: 146-158.
9. Gliddon A.E., Dore C.J., Black C.M., et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. Arthritis Rheum. 2007; 56 (11): 3837-3846.
10. Hachulla E., Clerson P., Launay D., et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. J Rheumatol. 2007; 34: 2423-2430.
11. Hachulla E., Hatron P.Y., Carpentier P., et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. Ann Rheum Dis. 2016; 75 (6): 1009-1015.
12. Herrick A.L. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia. Curr Rheumatol Rep. 2013; 15 (1): 303.
13. Herrick A.L. Recent advances in the pathogenesis and management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers. Curr Opin Rheumatol. 2016; 28 (6): 577-585.
14. Hughes M., Herrick A.L. Digital ulcers in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2017; 56 (1): 14-25.
15. Hughes M., Ong V.H., Anderson M.E., et al. Consensus best practice pathway of the UK Scleroderma Study Group: digital vasculopathy in systemic sclerosis. Rheumatology, 2015; 54: 2015-2024.
16. Hunzelmann N., Riemekasten G., Becker M.O., et al. The Predict Study: low risk for digital ulcer development in patients with systemic sclerosis with increasing disease duration and lack of topoisomerase-1 antibodies. Br J Dermatol. 2016; 174: 1384-1387.
17. Matucci Cerinic M., Denton C.P., Furst D.E., et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis. 2011; 70 (1): 32-38.
18. Maverakis E., Patel F., Kronenberg D., et al. International Consensus Criteria for the Diagnosis of Raynaud's Phenomenon. J Autoimmun. 2014; 2: 60-65.
19. Meier F.M., Frommer K.W., Dinser R., et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 1355-1360.
20. Mihai C., Landewe R., van der Heijde D., et al. Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2015; 75 (4): 681-686.
21. Nitsche A. Raynaud, digital ulcers and calcinosis in scleroderma. Reumatol Clin. 2012; 8 (5): 270-277.
22. Ruaro B., Sulli A., Smith V., et al. Short-term follow-up of digital ulcers by laser speckle contrast analysis in systemic sclerosis patients. Microvasc Res. 2015; 101: 82-85.
23. Silva I., Almeida J., Vasoncelos C. A PRISMA-driven systematic review for predictive risk factors of digital ulcers in systemic sclerosis patients. Autoimmunity Rev. 2015; 14: 140-152.
24. Silva I., Teixeira A., Oliveira J., et al. Endothelial dysfunction and nailfold videocapillaroscopy pattern as predictors of digital ulcers in systemic sclerosis: a cohort study and review of the literature. Clinic Rev Allerg Immunol. 2015; 49: 240-252.
25. Steen V., Denton C.P., Pope J.E., Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2009; 4 Suppl. 3: 19-24.
26. Tingey T., Shu J., Smuczek J., Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013; 65 (9): 1460-1471.
27. Wigley F.M. Clinical practice. Raynaud's phenomenon. N Engl J Med. 2002; 347: 1001-1008.
28. Wigley F.M., Wise R.A., Seibold J.R., et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. Ann Intern Med. 1994; 120 (3): 199-206.
29. Wirz E.G., Jaeger V.K., Allanore Y., et al. Incidence and predictors of cutaneous manifestations during the early course of systemic sclerosis: a 10-year longitudinal study from the EUSTAR database. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 1285-1292.
30. Wollersheim H., Thien T., Fennis J., et al. Double-blind, placebo-controlled study of prazosin in Raynaud's phenomenon. Clin Pharmacol Ther. 1986; 40 (2): 219.

ТІВОРТІН® Незамінний донатор **оксиду азоту**





У складі комплексної терапії ІХС сприяє:

- підвищенню толерантності до фізичного навантаження[1-2];
- зниженню добового використання нітрогліцерину[2];
- при комбінованому використанні із статинами достовірно більше знижує рівень тригліцеридів у порівнянні із плацебо+статини[3];
- нівелюванню побічної дії β-адреноблокаторів – еректильної дисфункції.

www.tivortin.com

1. Коноплева Л.Ф. L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются // Therapia. - 2010. - №10. - С. 64-68
2. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // Український медичний часопис. - 2009. - 5.
3. Schulze F. и соавт., 2009. Nutrition Research. 2009 May; 29(5): 291-7.

Форма випуску:
4,2% р-н L-аргініну гідрохлориду 100 мл для інфузій
L-аргініну аспартат (1 г/5 мл), розчин для пиття у флаконах по 100 та 200 мл

Інформація про лікарські препарати Тівортін® та Тівортін® аспартат. **Тівортін® р-н. Склад:** 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). **Тівортін® аспартат. Склад:** 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну – 0,57 г, кислоти аспарагінової – 0,43 г). **Покази до застосування.** Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стан після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин головного мозку, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легенів, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі та хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. Захворювання інших систем організму: затримка розвитку плода і прееклампсія, метаболічний алкалоз, гіпоксичні та астенічні стани. **Протипоказання.** Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, дитячий вік (до 18 років). **Спосіб застосування та дози. Тівортін® Розчин для інфузій.** Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину. Добова доза препарату складає 100 мл розчину. При важких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл на добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не повинна перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7-10 днів. **Тівортін® аспартат. Розчин для перорального застосування.** Застосовують внутрішньо, приймають під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця і головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3-8 разів на добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих та хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії – по 5 мл 3-6 разів на добу. При гіпоксичних і астенічних станах, імунокорекції при зниженні функції вилочкової залози по 5 мл 4-8 разів на добу. Максимальна добова доза – 8 г. Тривалість курсу лікування – 8-15 днів; за необхідності курс лікування повторюють. **Побічні реакції.** Рідко – відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, які зникають самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт в місці введення розчину. Рідко алергічні реакції. *Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. РП МОЗ України №UA/9941/01/01 від 18.08.2009 р., №UA/8954/01/01 від 13.09.2013 р. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. Зберігати у недоступному для дітей місці.*

ЮРІЯ-ФАРМ
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua

Эндотелийзависимые механизмы аритмогенеза при ИБС: роль дефицита L-аргинина

По материалам VII Научно-практической конференции Ассоциации аритмологов Украины (18-19 мая, г. Киев)

Существование связи между функциональным состоянием сосудистого эндотелия и риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с заболеваниями периферических и коронарных сосудов уже является не гипотезой, а четко обозначенной проблемой, и поиск путей ее решения ведется очень активно.



Эндотелийзависимые механизмы аритмогенеза при ишемической болезни сердца (ИБС) и пути влияния на них стали темой доклада **научного куратора кардиологического отделения ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Виктории Юрьевны Жариновой.**

Нарушения сердечного ритма – одни из наиболее частых последствий патологических процессов, происходящих на фоне многих сердечно-сосудистых заболеваний. Данные последних лет подтверждают, что выраженная эндотелиальная дисфункция может дополнительно влиять на риск развития аритмий и снижать эффективность антиаритмической терапии. Данные европейских и американских исследований показывают, что степень выраженности эндотелиальной дисфункции прямо коррелирует с частотой развития желудочковых нарушений ритма у больных ИБС и риском возникновения повторных пароксизмов фибрилляции предсердий.

Профессор В.Ю. Жаринова рассмотрела основные механизмы аритмогенеза при ИБС, к которым относятся: 1) нарушение проведения импульса между кардиомиоцитами; 2) нарушение локальной симпатической иннервации миокарда; 3) изменение морфологии миокарда.

Ключевым звеном в патогенезе эндотелиальной дисфункции является ухудшение NO-синтезирующей функции эндотелия сосудов, при этом большое значение имеют дефицит донатора NO – аминокислоты L-аргинина и функциональное состояние фермента, под влиянием которого происходит образование NO из L-аргинина, – эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) (рис. 1). Клиническое значение eNOS велико: этот фермент играет важную роль в ишемическом прекондиционировании, способствует предупреждению реперфузионных повреждений миокарда, уменьшает зону его повреждения при остром инфаркте, улучшает кровоснабжение и уменьшает выраженность ремоделирования миокарда при гипертонической болезни, препятствует апоптозу кардиомиоцитов при хронической сердечной недостаточности. Таким образом, eNOS уменьшает потенциальную зону аритмогенного субстрата, который образуется при ИБС.

Патологические процессы, развивающиеся на фоне течения ИБС, неблагоприятно сказываются на функционировании eNOS, приводя к разрушению фермента и запуску патофизиологического каскада, который помимо процессов липидной пероксидации и клеточного апоптоза включает механизм активации матриксных металлопротеиназ. Это, в свою очередь, приводит к разрушению фермента connexin-43, нарушению взаимодействия эндотелия с кардиомиоцитами и, как следствие, нарушению проведения импульса между кардиомиоцитами. Конечным звеном этой патогенетической цепи являются нарушения сердечного ритма.

При рассмотрении механизмов активации симпатоадреналовой системы и роли этого фактора в аритмогенезе следует уделить внимание состоянию локальной симпатической регуляции миокарда, которая осуществляется бета-адренорецепторами и симпатическими нейронами в миокарде. Количество симпатических нейронов регулируется фактором роста нервов (ФРН), а увеличение выработки ФРН стимулируется биологически активным пептидом эндотелином-1, который считается одним из маркеров эндотелиальной дисфункции. Повышение уровня ФРН в лабораторных условиях приводит к уменьшению чувствительности бета-адренорецепторов и избыточному разрастанию в миокарде симпатических нейронов, то есть к формированию аритмогенного субстрата (The Journal of Physiology, 2004 Sep; vol. 512: 779-791). Кроме того, ФРН обладает самостоятельным проаритмогенным эффектом, поскольку способствует увеличению продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов. В экспериментальном исследовании показана прямая связь между уровнем ФРН и частотой желудочковых тахикардий в постинфарктном периоде (Ji-Min Cao et al., 1999). Таким образом, эндотелиальная дисфункция, влияя на уровень ФРН, приводит к нарушению локальной симпатической иннервации миокарда и увеличению риска развития жизнеугрожающих аритмий.

Что касается третьего механизма аритмогенеза при ИБС – изменений морфологии миокарда, то следует понимать, что при значительных нарушениях функции и структуры эндотелия происходит резкая активизация ренин-ангиотензиновой системы, и одними из многочисленных неблагоприятных последствий этого являются ремоделирование сердца, формирование гипертрофии миокарда и стимуляция образования фиброзной ткани, которая служит морфологическим субстратом аритмий.

С учетом вышеизложенного очевидным является наличие прямой связи между эндотелиальной дисфункцией и увеличением риска развития нарушений ритма сердца при ИБС. Патогенетическим подходом к коррекции нарушения функции эндотелия сосудов является восполнение дефицита донатора NO – L-аргинина. Показано, что терапия L-аргинином приводит к снижению уровня аутоантител к eNOS у пожилых пациентов с ИБС (рис. 2), что нормализует функционирование этого фермента. Как следствие, уменьшается количество коллагеновых волокон и фибробластов в гипертрофированном миокарде, снижается уровень маркеров воспаления и ФРН. Клинически эти эффекты реализуются в уменьшение частоты развития желудочковых и суправентрикулярных аритмий (рис. 3).

Необходимо отметить еще один важный эффект терапии L-аргинином: помимо непосредственного влияния на механизмы аритмогенеза, он обеспечивает опосредованное влияние на риск развития аритмий вследствие увеличения эффективности базисной терапии ИБС – статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (рис. 4). Известно, что базисная терапия ИБС улучшает эндотелиальную функцию посредством влияния на eNOS, а также может обеспечивать антиаритмические эффекты. Однако на фоне длительного приема стандартных препаратов для лечения ИБС могут наблюдаться разрушение eNOS, нарушение структуры и функции сосудистого эндотелия и снижение эффекта проводимой терапии. В таких случаях добавление L-аргинина к стандартной терапии ИБС следует рассматривать как патогенетический подход, позволяющий устранить дефицит субстрата NO, возобновить способность сосудистого эндотелия к синтезу NO, восстановить экспрессию и улучшить функциональное состояние eNOS. Таким образом, L-аргинин потенцирует эндотелийпротекторный и антиишемический эффекты базисной терапии ИБС. Об этом, в частности, свидетельствуют данные исследования, в котором добавление к статинотерапии L-аргинина приводило к восстановлению эндотелийзависимой вазодилатации (рис. 4). В другом исследовании такой подход способствовал улучшению переносимости физической нагрузки у пациентов со стабильной стенокардией, что было подтверждено результатами велоэргометрии (The American J. of Cardiology, 1997 Aug 1; vol. 80).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о целесообразности применения L-аргинина в комплексной терапии пациентов с нарушениями сердечного ритма, развившимися на фоне течения ИБС. Есть все основания рассчитывать, что такой подход будет способствовать не только повышению качества жизни больных, но и, возможно, увеличению продолжительности их жизни, учитывая потенцирование эффектов базисной жизнеспасающей терапии и снижение риска развития жизнеопасных аритмий.

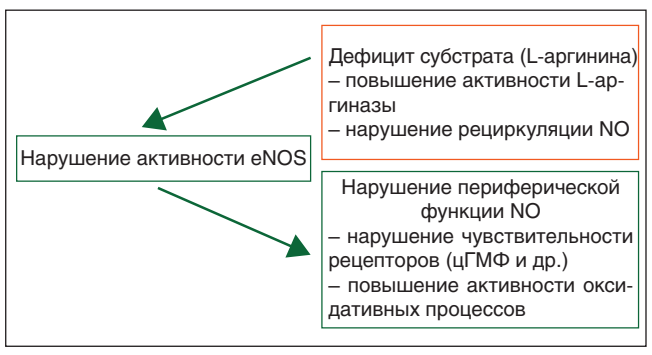


Рис. 1. Механизмы эндотелиальной дисфункции, обусловленной дефицитом NO

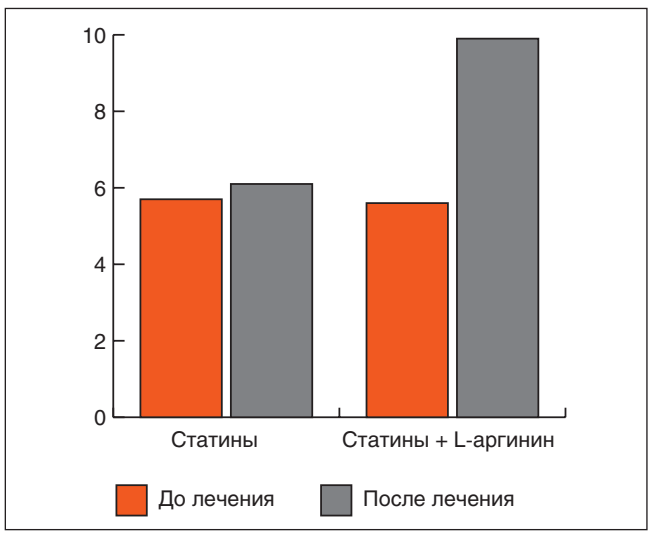


Рис. 4. Уровень эндотелийзависимой вазодилатации на фоне приема статинов и статинов + L-аргинина

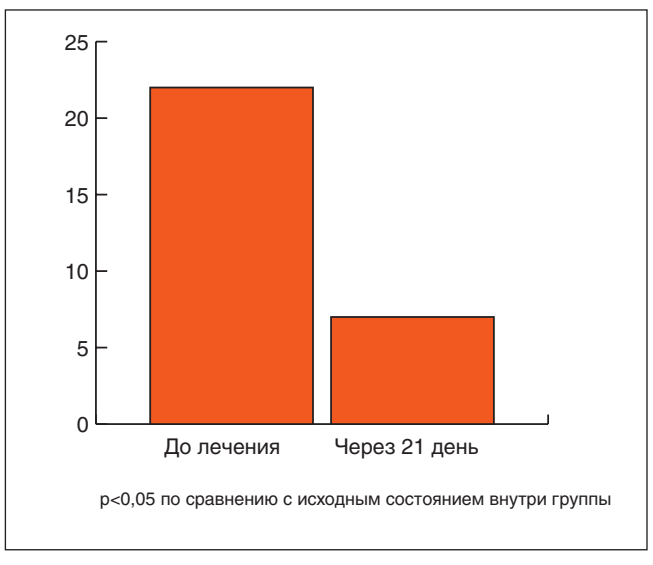


Рис. 2. Влияние L-аргинина на уровень аутоантител к eNOS у больных ИБС пожилого возраста

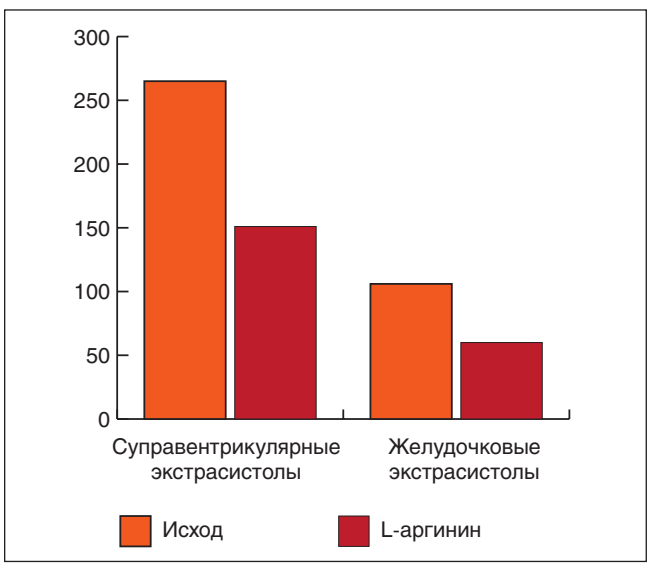


Рис. 3. Влияние L-аргинина на количество суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

Европейская кардиохирургия в Украине: операция «Бенаки» на клапане аорты освоена специалистами института Шалимова



Я. Бенедик



А.В. Габриелян

Национальный институт хирургии и трансплантологии (НИХТ) им. А.А. Шалимова НАМН Украины (г. Киев) входит в пятерку ведущих кардиохирургических центров Украины, где выполняются сложные и высокотехнологичные вмешательства на открытом сердце и крупных сосудах. Внедрение инноваций всегда было приоритетом коллектива института. Не стала исключением и операция по реконструкции аортального клапана (АК), которая на сегодняшний день признана лучшей альтернативой протезированию. В 2007 г. японский кардиохирург Шигеюки Озаки впервые выполнил операцию по формированию нового АК из собственного перикарда пациента. Впоследствии методика, названная именем автора, получила признание во всем мире. Ее преимущества актуальны и для украинской медицины. В 2015 г. методика Озаки была существенно усовершенствована немецким кардиохирургом Ярославом Бенедиком и уже в новом варианте освоена украинскими кардиохирургами. Но обо всем по порядку расскажут специалисты.

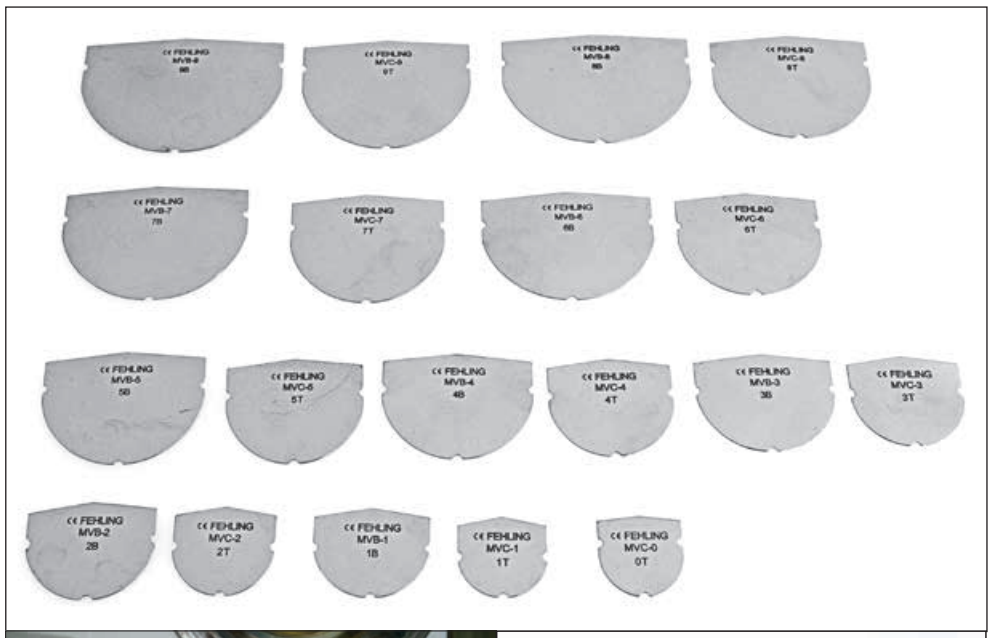
Мы в гостях у **заведующего отделом трансплантации и хирургии сердца НИХТ им. А.А. Шалимова НАМН Украины, кандидата медицинских наук, кардиохирурга высшей категории Артура Владимировича Габриеляна.** И момент интервью выбран не случайно. В кабинете руководителя присутствует изобретатель модифицированной методики восстановления АК **Ярослав Бенедик (Jaroslav Benedik) – кардиохирург Западнонемецкого центра торакальной и сердечно-сосудистой хирургии (г. Эссен, Германия).** Доктор Бенедик часто бывает в институте, где он проводит операции и делится опытом с украинскими коллегами. В этот раз нам посчастливилось услышать историю изобретения непосредственно от автора.

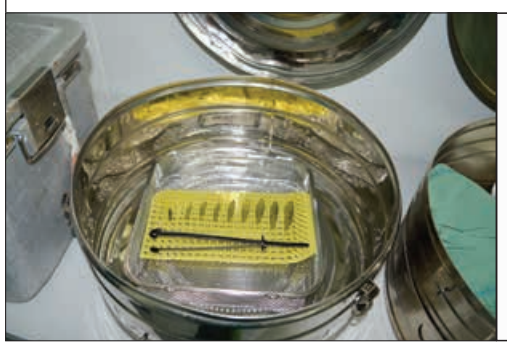
Итак, первый вопрос адресуем доктору Бенедику. Как возникла идея усовершенствовать методику операции Озаки, которая уже несколько лет успешно применялась?

– Я ознакомился с методикой Озаки в 2015 г. и решил обучиться технике этой операции, чтобы внедрить ее в своей клинике. Изначально речь не шла об усовершенствовании. Проблема заключалась в том, что оригинальные сайзеры (шаблоны) Озаки, по которым из перикарда выкраиваются новые створки для клапана, в то время не были сертифицированы и не продавались в Европе. И даже если бы я мог приобрести набор напрямую у японской фирмы-производителя, то Эссенская клиника не гарантировала мне возможность стерилизации этого инструментария, который требовал особых условий. Поэтому в своих первых операциях я использовал шаблоны для выкраивания створок клапана из стерильного картона. Затем я обсудил возможность разработки шаблонов собственной конструкции с немецкой фирмой Fehling – известным производителем хирургических инструментов. И теперь мы имеем собственное производство универсальных наборов гибких нитиноловых шаблонов всех размеров, в том числе для пациентов с врожденным двухстворчатым АК и узким устьем аорты.

Чем отличается ваша техника от оригинальной операции Озаки?

– Отличий несколько. Во-первых, сайзеры Озаки измеряют межкомиссуральные расстояния клапана по прямой линии, потому что они жесткие. Но линия прикрепления створки не прямая. Шаблоны из нитинола моей конструкции гибкие, поэтому по ним можно точнее смоделировать форму и размер створок клапана, вырезанных из аутоперикарда. Второе отличие от методики Озаки – изобретенный мной специальный треножный пинцет. Его функция – правильно совместить новообразованные створки клапана. Дело в том, что у 80% людей три створки АК имеют неодинаковые размеры. Поэтому при формировании створок по шаблонам Озаки у них могут оставаться неодинаковые свободные края, в результате чего прилегание створок неплотное и возникает регургитация крови – недостаточность клапана. Треножный пинцет выравнивает свободные края створок, позволяя сформировать идеальную линию их смыкания. Это необходимо для обеспечения герметичности и надежности клапана, ведь он постоянно работает под высоким давлением. Еще одно отличие от оригинальной методики – это способ формирования комиссур, то есть мест соединения створок друг с другом (свой рассказ доктор Бенедик сопровождает рисунками, поясняя все тонкости. – Прим. ред.). Все остальное – это та же операция Озаки. Способы препарирования, обработки аутоперикарда глутаровым альдегидом для придания ему необходимой плотности, пришивания сформированных створок к собственному кольцу клапана в наших операциях не отличаются от оригинальной методики Озаки. Важно отметить главное преимущество операции Озаки – клапан формируется из собственного перикарда, который всегда в наличии (или почти всегда, исключая случаи заболевания перикарда) и не отторгается иммунной системой. Если же аутоперикард использовать нельзя, новые створки для клапана могут быть изготовлены из коллагенового биоматериала CardioCel, как это практикуется с хорошими результатами в нашей клинике.







А.В. Габриелян добавляет: Интересна история появления нового названия операции. Когда Ш. Озаки ознакомился с усовершенствованиями немецкого коллеги, он предложил доктору Бенедику назвать операцию своим именем. Вместо этого доктор Бенедик в знак уважения к автору оригинальной методики предложил гибридное название – операция «Бенаки». Так мы ее и называем сегодня.

20 мая 2016 г. впервые в Украине модифицированная операция Озаки была выполнена в нашем отделе бригадой кардиохирургов под руководством доктора Бенедика. Мы также освоили технику операции и уже выполнили несколько вмешательств самостоятельно.

Какое значение новая методика может иметь для украинских пациентов?

– Доктор Бенедик уже упомянул основное преимущество – использование аутоперикарда. Поэтому пациентам не нужно приобретать протез клапана, стоимость которого варьирует от 300 (механические) до 2000 (биопротезы) долларов США. Кроме того, операция Озаки может быть выполнена у пациентов с узким корнем аорты, у которых необходимо выполнять травматичные операции по расширению клапанного кольца, чтобы вшить протез необходимого диаметра. На сегодняшний день это самая физиологичная методика реконструкции клапана. В ней не производится фиксация клапанного кольца, поэтому биомеханика выносящего тракта левого желудочка (ЛЖ) остается максимально естественной. После операции пациенты не нуждаются в постоянном приеме антикоагулянтов, а это – безопасность (отсутствие риска геморрагических осложнений) и высокое качество жизни без ограничений видов активности. Напомню, что пациенты с механическими протезами клапанов сердца вынуждены пожизненно и без альтернативы принимать антикоагулянты. Биологические клапаны хотя и не требуют постоянного приема антикоагулянтов, но на порядок дороже и подвержены износу. Через 10-15 лет их необходимо менять, то есть нужно делать еще одну операцию. Для операции Озаки таких ограничений нет. Таким образом, в стране без страховой медицины, где практически вся финансовая нагрузка ложится на плечи семьи пациента, в том числе при необходимости повторных вмешательств, преимущества реконструктивной кардиохирургии становятся очевидными.

Кому может быть выполнена операция по реконструкции клапана аорты?

– Операция Озаки может выполняться при несостоятельности АК или его стенозе разной этиологии и у пациентов разных возрастов, в том числе у детей. Патология АК занимает 30-35% в структуре врожденных и приобретенных пороков сердца. Распространенность изолированных аортальных стенозов составляет 1,5-2% в популяции лиц старше 65 лет. Основная причина – возрастная дегенерация и кальциноз створок клапана. Гораздо чаще стеноз АК сочетается с той или иной степенью аортальной недостаточности. У молодых пациентов частой причиной поражения АК может являться ревматическая патология. В результате аортального стеноза или его сочетания с недостаточностью клапана нарушается внутрисердечная гемодинамика и возникают компенсаторные морфологические изменения миокарда ЛЖ.



Гипертрофированный ЛЖ долгое время способен эффективно работать в условиях повышенного градиента давления на АК или возвратного поступления крови в систолу из аорты через несостоятельные створки клапана. Этим объясняется длительный асимптомный период течения заболевания. Как правило, пациенты попадают в поле зрения кардиологов, когда появляются и прогрессируют симптомы – одышка при физических нагрузках, загрудинная боль, напоминающая приступы стенокардии, синкопальные состояния. При отсутствии лечения наступает декомпенсация и развивается сердечная недостаточность. На этой стадии прогноз неблагоприятный: при критическом снижении фракции выброса ЛЖ средняя длительность жизни пациентов составляет 1-1,5 года.

Операция Озаки или традиционное протезирование клапана радикально решают проблему на долгие годы и с низкой частотой повторных вмешательств. Но кардиологам необходимо своевременно направлять пациентов на хирургический этап. Операция на АК показана пациентам с прогрессирующей одышкой и кардиалгией, высоким функциональным классом по NYHA (III-IV), признаками кардиомегалии и перегрузки ЛЖ на электрокардиограмме или по данным эхокардиографии, при систолическом градиенте давления на АК >40 мм рт. ст. или повышении конечно-диастолического давления в ЛЖ >15 мм рт. ст.

Расскажите о вашем отделе, основных направлениях работы и перспективах.

– Отдел трансплантации и хирургии сердца создан в 1972 г. и подвергся серьезной реконструкции в 2008-2009 гг. Как хорошо оснащенный кардиохирургический центр он привлекает внимание и молодых, и состоявшихся специалистов, которые хотят и умеют работать, стремятся к самосовершенствованию, поэтому наш главный ресурс – это, конечно, высококвалифицированный кадровый состав.

Основных направлений работы несколько. Во-первых, это хирургическое лечение пациентов с ишемической болезнью сердца и другими заболеваниями, с низкой сократительной функцией миокарда и сердечной недостаточностью. Мы выполняем все виды коронарного шунтирования, в том числе на работающем сердце, без остановки кровообращения. В коронарной хирургии мы достигли больших успехов и можем конкурировать с любой европейской клиникой. По результатам 2016 г. летальность составляет 0%. С 2008 г. используем стволовые клетки для лечения терминальной сердечной недостаточности. Их введение в миокард позволяет отсрочить трансплантацию сердца или даже снять пациента с листа ожидания. По нашему опыту, фракция ЛЖ может увеличиться с 20 до 37-38%.

Второе направление – это операции по поводу приобретенных пороков сердца, в том числе протезирование и пластика клапанов. Сейчас активно развиваем хирургию аорты, хотим объединить в одном центре весь спектр операций, начиная от корня и клапана аорты и заканчивая ее брюшным отделом. Эссенская клиника, в которой работает доктор Бенедик, лидирует в Европе по этому направлению, и мы планируем продолжать сотрудничество.

Поскольку в институте сконцентрированы специалисты по всем направлениям хирургии, то нашим приоритетом является проведение сочетанных операций. Например, мы можем выполнять операции при мультифокальном атеросклерозе – одновременно на коронарных и сонных или почечных артериях, а также при сочетании патологии сердца с заболеваниями любых других органов. Одномоментное коронарное шунтирование с реконструкцией или заменой клапанов сердца стало уже рутинной практикой. Наши хирурги готовы



выполнять и трансплантацию сердца, если будет принят соответствующий закон.

Ну и конечно, в нашем отделе выполняется весь спектр вмешательств инвазивной кардиологии. Это ангиография, баллонная ангиопластика, стентирование коронарных артерий при ишемической болезни сердца, эндоваскулярное лечение сочетанных стенозов сонных и почечных артерий, баллонная вальвулопластика клапанов сердца, эндоваскулярное закрытие дефекта межпредсердной перегородки, открытого артериального протока, эндопротезирование аорты.

Настоящие инновации, такие как операция Озаки и изобретение доктора Бенедика, не появляются каждый день, но мы постоянно отслеживаем современные тенденции в кардиохирургии. Отдел осуществляет постоянное научно-практическое сотрудничество с подобными центрами Украины, а также ведущими клиниками Европы и США.

Через несколько минут после интервью наши собеседники уже в операционной, где начинают операцию Озаки у пациента с ревматическим поражением АК. Пожелаем нашим кардиохирургам дальнейших успехов в их благородной профессии!

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com
повна версія всіх номерів Медичної газети «Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні номери



Архів з 2003 року

НЕОТОН

Фосфокреатин

Застосування екзогенного фосфокреатину сприяє зниженню загальної смертності в 3 рази у пацієнтів з ІХС, ХСН і кардіохірургічних пацієнтів, тобто осіб з гострим і хронічним ішемічним пошкодженням міокарда



Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis[1]

Giovanni Landoni[a,b], Alberto Zangrillo, Vladimir V. Lomivorotov, Valery Likhvantsev, Jun Ma, Francesco De Simone and Evgeny Fominskiy

1. Supplement to Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. VOL 30S1 EACTA 2016, S1-S50.
[a] Department of Anaesthesia and Intensive Care, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy. [b] Vita-Salute San Raffaele University of Milan, Italy.

Схема призначення Неотону

Нозологічна форма	Разова доза (мг)	Шлях введення	Кратність введення	Тривалість введення препарату	Примітка
Гострий інфаркт міокарда	2000-4000	В/в струминно	1 раз на день	Одноразово	В першу добу; з подальшим переходом за схемою
	8000-16000	В/в крап.	1 раз на день	Одноразово (протягом 2 годин)	В першу добу; з подальшим переходом за схемою
	2000-4000	В/в крап.	2 рази на день	5 днів	З 2-ої до 6-ої доби
Інтраопераційна ішемія міокарда	2000	В/в крап.	2 рази на день		За 3-5 днів до операції та протягом 1-2 днів після неї
	10 ммоль/л (2,5 г/л)	В/в крап.			У кардіоплегічний розчин безпосередньо перед введенням
Метаболічні порушення міокарда і в умовах гіпоксії	1000-2000 мг/добу	В/в крап. або болюс.	1 раз на день	2-4 тижні	
Інтраопераційна ішемія кінцівок	2000-4000	В/в струминно	1 раз на день	Одноразово	Перед операцією; з подальшим переходом
	8000-10000	В/в крап.	1 раз на день	Одноразово	Під час операції та періоду реперфузії
Гостра серцева недостатність	5000-10000	В/в крап. протягом 2 годин	1 раз на день	3-5 днів	У 200 мл NaCl 0,9% або 0,5% р-ні глюкози
Хронічна серцева недостатність	1000-3000	В/в крап.	1-2 рази на день	7-14 днів	Допускається введення 2,0 г вранці та 1,0 г увечері
ГНМК, гіпоксичні, ішемічні та токсичні ураження ЦНС	120 мг/кг/добу	В/в крап.	1 раз на день	3 дні	

Інформація про препарат*

Показання

- Інтраопераційна ішемія міокарда.
- Інтраопераційна ішемія кінцівок.
- Метаболічні розлади міокарда при гіпоксії:
  - міокардіосклероз;
  - «старече серце»;
  - кардіоміопатія в результаті гіпертензії;
  - хронічна ішемічна кардіоміопатія.
- Комплексна терапія:
  - гострого інфаркту міокарда;
  - гострої й хронічної серцевої недостатності;
  - гострого порушення мозкового кровообігу, енцефалопатії, а також гіпоксичних, ішемічних, травматичних і токсичних уражень центральної нервової системи.

Побічні реакції. В окремих випадках спостерігалося помірне та короткочасне зниження артеріального тиску при швидкій внутрішньовенній ін'єкції препарату у дозах, які перевищують 1 г. Також повідомлялося про окремий випадок розвитку анафілактичних реакцій (ангіоневротичний набряк) на введення препарату пацієнту з гіперчутливістю до інших препаратів.

Протипоказання. Індивідуальна гіперчутливість до препарату. Препарат у високих дозах (5-10 г на день) протипоказаний хворим із хронічною нирковою недостатністю.

Склад: діюча речовина: 1 флакон містить 1 г натрію фосфокреатину.

Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Фосфокреатин. Код АТС С01Е В06.

Фармакологічні властивості. Кардіопротекторна дія фосфокреатину зумовлена явищами стабілізації сарколеми, збереженням клітинного пулу аденінових нуклеотидів, яке забезпечується через інгібування ферментів, які приймають участь у контролі катаболізму нуклеотидів, а також через інгібування розкладу фосфоліпідів в ішемічному міокарді та за рахунок покращання мікроциркуляції в ішемічній ділянці, які відбуваються за рахунок інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Відпускається за рецептом.

Виробник. Альфа Вассерманн С.п.А. / Alfa Wassermann S.p.A.



P.п. №UA/9671/01/01

Місцезнаходження. Віа Енріко Фермі 1, 65020 Аланно (Пескара), Італія / Via Enrico Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy.

* Повну інформацію див. в Інструкції для медичного застосування препарату.

Офіційний дистриб'ютор в Україні
ТОВ «СОНА-ФАРМ», м. Київ, вул. М. Грінченка, 4-Б
Тел.: +38(044) 495-10-14, факс: +38(044) 495-10-15
office@sona-pharm.com.ua; www.sona-pharm.com.ua

ALFA WASSERMANN

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначено виключно для фахівців охорони здоров'я.

Альтернативные возможности защиты миокарда и профилактики прогрессирования сердечной недостаточности

По материалам научно-практической конференции «Имплементация обновленных европейских стандартов диагностики и лечения сердечной недостаточности: научно-практические аспекты» (18-19 апреля, г. Киев)

Одним из самых сложных вопросов для клинической практики на сегодняшний день является рациональная стратегия лечения пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (СН), резистентной к стандартной терапии. Наличие у пациента декомпенсированной СН, особенно когда недоступны хирургические и аппаратные методы лечения, требует поиска альтернативных вариантов поддержки сократительной функции сердца, расширения традиционных схем медикаментозной терапии. Одно из активно исследуемых направлений – прямая коррекция энергетического метаболизма кардиомиоцитов с помощью введения экзогенного энергетического субстрата.



Свое мнение об этом перспективном направлении оптимизации терапии СН высказал **член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко.**

– Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – основная причина развития СН, а в структуре ИБС главным «поставщиком» новых случаев СН является инфаркт миокарда (ИМ). На сегодняшний день известно, что прогрессирование хронической СН (ХСН) происходит через эпизоды декомпенсации: чем больше эпизодов, тем хуже пациент отвечает на лечение, тем сложнее предложить что-то еще для улучшения прогноза и качества жизни. Но если исходить из концепции профилактической кардиологии, то самый рациональный путь предупреждения прогрессирования СН должен начинаться еще в отделении интенсивной терапии (ОИТ), когда больной после ИМ имеет проявления острой СН. Они могут разрешиться к 3-4-му дню, но не проходят без последствий. Каждый десятый пациент умирает на протяжении года, несмотря на стентирование, современную терапию бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), двойную антитромбоцитарную терапию. Именно здесь, в ОИТ у части пациентов начинается формирование ХСН. В основе этого процесса лежат необратимые изменения миокарда, увеличение размеров сердца. Дилатированная полость левого желудочка гемодинамически неэффективна, а поэтому для поддержания функции перерастянутого сердца нужны большие затраты энергии. Это приводит к энергетическому истощению, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и негативных эффектов альдостерона. За последние 15 лет в лечении СН у постинфарктных больных был сделан серьезный прорыв, когда были оглашены результаты исследования EPHESUS. У пациентов с СН после ИМ показано выраженное снижение риска внезапной смерти, когда к терапии ингибиторами АПФ и бета-блокаторами в первые 3-14 дней присоединяли антагонист альдостерона эплеренон. Исследование эплеренона у пациентов с ХСН также было остановлено досрочно из-за значительного снижения частоты смертельных исходов, связанных с сердечно-сосудистыми причинами, а также общей смертности.

На сегодняшний день блокада эффектов альдостерона наряду с гемодинамической и нейрогуморальной разгрузкой сердца стала стандартом терапии декомпенсированных больных с СН. Однако эти «экономящие» принципы терапии напрямую не влияют на энергетический дефицит, который приводит к снижению сократительной способности миокарда.

Мы привыкли считать аденозинтрифосфат (АТФ) главным энергетическим субстратом в организме, энергия гидролиза которого приводит к сокращению в том числе сердечной мышцы. Однако еще в конце 1970-х годов было установлено, что динамичные потребности кардиомиоцита в энергии обеспечивает система регенерации запаса АТФ, ключевым компонентом которой является фосфокреатин (ФК). Экспериментальные исследования с магнитно-резонансным картированием сердца продемонстрировали, что у здорового человека содержание ФК в кардиомиоцитах преобладает над содержанием АТФ: соотношение ФК/АТФ всегда составляет >1,6. Когда потребление энергии превышает возможности ее образования, то вначале резко снижается содержание ФК и, лишь когда исчерпываются его запасы, начинает расходоваться АТФ. При СН раньше и в большей мере сокращается запас ФК, чем АТФ, в результате чего их соотношение уменьшается (S. Neubauer et al., 1995; M. Ten Hove et al., 2005). Когда оно становится <1, речь идет уже о терминальной стадии СН.

В клинических исследованиях показана четкая связь соотношения ФК/АТФ с характеристиками СН: чем ниже содержание ФК, тем выше функциональный класс по NYHA, тем меньше фракция выброса (H.J. Lamb et al., 1999; I. Nakae et al., 2003). Более того, установлено, что соотношение ФК/АТФ, отражающее энергетический статус миокарда, является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СН (S. Neubauer et al., 1995). Мозговой натрийуретический пептид (МНУП) – один из биомаркеров, который сегодня широко используется при диагностике и прогнозировании исходов СН. Подтверждена четкая корреляция между запасами энергии (соотношением ФК/АТФ) и концентрацией МНУП (K. Chida et al., 2006). Таким образом, на сегодняшний день убедительно доказано, что тяжесть состояния пациентов с СН напрямую связана с энергетическим дефицитом в клетках.

Отсюда возникает вопрос: достаточно ли обеспечить миокард энергетическим субстратом, чтобы стабилизировать ситуацию и остановить прогрессирование СН, как если бы, например, обеспечить страну энергоносителями, чтобы заработала экономика? Блестящие возможности зачастую бывают упущены или не реализованы. Для экономического роста необходимо, чтобы на ответственных должностях стояли ответственные люди. Для работы системы энергообеспечения миокарда необходимо присутствие субстратов и ферментов на тех участках биохимических циклов, где они востребованы в данный момент. В миокарде процесс регенерации запасов энергии, получивший название «фосфокреатиновый челнок», осуществляется с участием фермента креатинфосфокиназы (КрФК), который переносит энергию концевых фосфатных связей от АТФ к креатину с образованием ФК и аденозиндифосфата (АДФ). ФК, который по размеру молекулы меньше АТФ, быстро диффундирует из митохондрий в саркоплазму, транспортируя при этом энергию к местам ее потребления (миофибриллам, мембранным ионным насосам), где местная КрФК осуществляет обратный перенос энергии концевой фосфатной связи от ФК к АДФ, осуществляя тем самым ресинтез АТФ из ФК (J.S. Ingwall, 2002). При остром повреждении кардиомиоцитов КрФК, которая обеспечивает энергетический баланс клеток, вымывается в периферическую кровь и становится маркером ИМ. Имеются также сведения о том, что при СН изменяется внутриклеточная организация цитоскелета, в частности нарушаются расположение митохондрий и фиксация миофибрилл, что также играет важную роль в изменении передачи энергии. Таким образом, если в здоровом сердце две основные системы, поставляющие энергию (ФК и митохондриальный синтез АТФ), могут частично компенсировать друг друга в условиях повышенного энергопотребления, то при СН этого не происходит (C.J. Barclay, 2008).

Если рассматривать СН при ИБС как цепь событий, связанных с нарушением сократимости миокарда вследствие ишемии/реперфузии, то следует начинать лечить пациентов на стадии энергодефицита миокарда, когда поддержание функции сердца возможно меньшими усилиями. Лучше вовремя стабилизировать процесс, чем довести его до СН с полной рефрактерностью к традиционной терапии. Огромные ресурсы здравоохранения расходуются на поддержание последних месяцев жизни пациентов с СН, в то время как их можно было бы потратить на профилактику. Ишемия и реперфузия, даже кратковременные, всегда создают внутриклеточный дефицит энергии, сопровождаемый ацидозом и повреждением мембран, а мембраны можно сравнить с государственными границами: когда они нарушены, в стране начинаются проблемы. И вот из стадии оглушенного миокарда происходит переход к необратимым изменениям, а энергодефицит клетки лежит в основе этого перехода.

Сохранение и поддержание стабильной внутриклеточной концентрации ФК – одно из необходимых условий успешной реализации сократительной функции сердца. В экспериментальных моделях ишемии/реперфузии показана возможность улучшения работы сердечной мышцы за счет введения экзогенного ФК. При этом концентрация ФК быстро растет в клетках после его введения в кровоток, то есть доказано, что эта субстанция поступает внутрь кардиомиоцитов неизмененной, не подвергаясь промежуточной метаболизации. Это важно в аспекте неотложной помощи, использования препарата ФК в условиях ОИТ.

Экзогенный ФК привлекает внимание исследователей и клиницистов не только как энергетический субстрат. Он не просто проникает внутрь и обеспечивает поддержание энергетического баланса, но и стабилизирует клеточные мембраны благодаря взаимодействию с полярными головками фосфолипидов, торможению деградации адениновых нуклеотидов, фосфолипидов и накоплению лизофосфоглицеридов. Кроме того, влияя на эритроциты и тромбоциты, ФК улучшает реологические свойства крови и коронарную микроциркуляцию, которые нарушаются при ишемии/реперфузии и при прогрессировании СН (A. Akki et al., 2012).

Множественные механизмы действия позволяют говорить о кардиоцитопротекторном эффекте экзогенного ФК, который способен защитить клетку от гибели, а сердце – от прогрессирующей потери сократительной функции.

Возвращаясь к работе ОИТ, отмечу, что мы имеем опыт применения экзогенного ФК (препарат Неотон) с начала 1990-х годов. У пациентов с ИМ препарат тогда применяли в очень высоких дозах: до 30 г на курс лечения одного больного. После введения препарата наблюдали значительное, до 25-30% уменьшение размеров некроза. Очень четко был виден эффект уже при первом струйном внутривенном введении или быстрой капельной инфузии: происходило быстрое купирование нарушений ритма, что, вероятно, связано с первичным, мембраностабилизирующим эффектом. Таким образом, мы убедились в том, что Неотон – это действительно быстродействующее лекарственное средство, которое подходит для использования даже в острых ситуациях. Энергетический эффект, по-видимому, реализуется в течение последующих нескольких часов. Это особенность фармакокинетики ФК: он не преобразуется в активные метаболиты с длительными периодами полувыведения. Препарат работает, пока мы его вводим и еще максимум несколько часов. ФК не просто распределяется в тканях, а специфически накапливается в сердце, а именно в поврежденном миокарде. Основные запасы ФК находятся в мышечной ткани, поэтому экзогенный ФК поддерживает не только работу сердца, но и энергетический баланс скелетных мышц. После его инфузии многие пациенты отмечают «мышечный тонус», как после физических упражнений.

Если исходить из патофизиологии ИБС и СН, то свойства препарата улучшать микроциркуляцию, стабилизировать мембраны, внутриклеточные механизмы транспорта энергии находят свои точки приложения в зависимости от фенотипического профиля пациента (какие механизмы в данный момент преобладают – активная ишемия или ремоделирование и дилатация камер сердца), позволяя улучшить результаты лечения в любой ситуации. Есть все основания, чтобы это утверждать, опираясь на собственный и мировой опыт.

Недавно опубликованный метаанализ 32 рандомизированных контролируемых исследований экзогенного ФК подтвердил положительное влияние не только на клиническую симптоматику, но и на улучшение клинических исходов. ФК улучшал краткосрочную выживаемость больных с ИБС, ХСН и кардиохирургических пациентов, то есть у лиц как с острым, так и с хроническим повреждением миокарда, на 29% по сравнению с контрольными группами (G. Landoni et al., 2016).

Обращает на себя внимание то, что в разных исследованиях у разных категорий пациентов применялись различные схемы введения ФК. Если мы вводили Неотон по 30 г пациентам с острым ИМ, то в хронической ситуации, у относительно стабильных пациентов применяли капельные инфузии по 1-2 г 2 раза в сутки курсами от 2 нед до 1 мес и также получали клинические эффекты. В более свежих исследованиях препарат применялся по 6 г в сутки в течение 5 дней или по 3 г в сутки в течение 10 дней. Таким образом, вопрос дозирования при ИМ, для лечения острой и хронической СН остается открытым, как и вопрос критериев эффективности терапии. Так или иначе, представляется актуальным накопление практического опыта применения данного лекарственного средства и проведение новых клинических исследований в полномасштабном формате доказательной медицины.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

Сімейна медицина в Україні та у Європі: досягнення, проблеми і перспективи

7-8 червня у Києві відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Первинна медична допомога: кращі практики сімейної медицини». На заході виступили провідні українські і світові науковці, сімейні лікарі (СЛ), організатори охорони здоров'я (ОЗ). Представлені доповіді стосувалися післядипломної освіти лікарів загальної практики – сімейної медицини (ЗПСМ), проблемних аспектів у їхній роботі, вітчизняних досягнень у цій області та досвіду закордонних колег. Крім цього, протягом двох днів учасники конференції мали змогу поспілкуватися з менеджерами ОЗ, почути їхні думки щодо перспектив розвитку медичної галузі, а також оцінити напрацювання пілотних регіонів у реформуванні первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД). Пропонуємо читачам «Медичної газети «Здоров'я України» стислий огляд деяких виступів.



«Лікарське самоврядування: що отримає професійна спільнота?» – на це запитання відповіла **голова Української асоціації сімейної медицини (УАСМ), завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Л.Ф. Матюха**. Згідно з Мадридською декларацією про професійну автономію та самоврядування лікарів (1987), професійна автономія є неодмінною умовою надання високоякісної медичної допомоги й одним з надважливих принципів медичної етики. Баланс між керівними засадами держави та професійним самоврядуванням є найбільш вдалою моделлю управління медичною галуззю. Самоврядні лікарські організації успішно діють у багатьох країнах (Польща, Болгарія, Румунія, Швейцарія, Словаччина, Норвегія, Словенія, Хорватія, Чорногорія, Іспанія, Туреччина, США, Канада), їхня діяльність зазвичай регламентується спеціальними законами. Наприклад, лікарська самоврядна асоціація Фінляндії виконує функцію медичної профспілки, активно захищаючи права лікарів на достойну оплату праці, оптимальний робочий день, соціальний захист тощо; займається формуванням політики охорони здоров'я в країні; співпрацює не лише з профільним міністерством, а й з міністерствами освіти, фінансів, соціальної політики; бере участь в організації та розробці програм підготовки медичних кадрів. Самоврядні професійні спілки відрізняються від інших громадських, в т. ч. профспілкових, організацій завдяки певним адміністративним повноваженням, юридичній та фінансовій відповідальності кожного лікаря перед організацією за свою професійну діяльність; відповідальності лікарського самоврядування за результати діяльності кожного лікаря перед пацієнтами та державою.

Закон «Про громадські об'єднання» № 4572-VI від 22.03.2012 вказує, що професійним організаціям заборонено втручатися в справи держави. Разом з тим лікарські асоціації залучаються до розробки та вдосконалення нормативної бази, створення клінічних настанов і протоколів лікування, тобто їхня діяльність орієнтована на якість медичного обслуговування. Представники асоціацій залучаються як експерти, які можуть фахово проаналізувати стан справ і рекомендувати керівникам галузі ОЗ найефективнішу модель дій у тій чи іншій ситуації. Завданнями самоврядної лікарської організації є забезпечення високого рівня професіоналізму в медицині; встановлення стандартів для лікарів у медичній освіті, практиці й етиці; забезпечення юридичного та соціального захисту лікарів – членів організації; захист інтересів пацієнтів у суспільних процесах; поширення об'єктивної соціально значущої інформації, що стосується діяльності медпрацівників і функціонування галузі в цілому; формування політики стосовно медичної освіти та ОЗ, підвищення ефективності регулювання господарської та професійної діяльності у цій галузі; участь у внесенні поправок у закони, що регламентують медичну діяльність чи належать до суміжних сфер; здійснення визначального впливу на процеси ліцензування, реєстрації та перереєстрації.

Член Європейської академії викладачів сімейної медицини та загальної практики Michael Harris (м. Бат, Велика Британія) присвятив свою доповідь системі щорічної атестації СЛ у Сполученому Королівстві. Кожен громадянин цієї країни реєструється у власного лікаря ЗПСМ, кількість яких становить близько 35 тис. на 60 млн населення, і надалі більшість заходів медичної допомоги – від педіатричного спрямування до геронтологічного профілю – надається СЛ. Лікар загальної практики виконує роль т. зв. воротаря: пацієнт не може отримати консультацію вузького спеціаліста, не звернувшись перед тим до свого СЛ (окрім певних невідкладних випадків). Як тільки встановлено діагноз та призначено схему терапії, хворий продовжує лікування під керівництвом СЛ. Усі лікарі та медсестри Національної служби ОЗ Великої Британії щороку підлягають атестації, яка проводиться у форматі співбесіди з досвідченими колегами. При цьому надається систематичний зворотний зв'язок, щоб зосередити увагу на зусиллях лікаря у перегляді та вдосконаленні практики. Які ж області діяльності СЛ перебувають у фокусі? Цей перелік включає знання та навички СЛ; безпеку і якість надання атестованим лікарем медичної допомоги; спілкування, партнерство та роботу в команді; створення та підтримку довіри пацієнтів і колег. Під час атестації лікарі надають відгуки пацієнтів, у т. ч. подяки та скарги, аналіз випадків з власної практики, докази безперервного професійного розвитку і самовдосконалення (курси післядипломної освіти, online-навчання, опрацювання фахових журналів), дані клінічного аудиту (порівняння кількості пацієнтів з певною нозологією за звітний та попередній роки, аналіз зроблених призначень і направлень до вузьких спеціалістів). Один раз на 5 років проводиться збір анонімних письмових відгуків про СЛ від інших лікарів і медичних сестер й аналіз зворотного зв'язку від пацієнтів за стандартизованими опитувальниками. Основним вихідним продуктом атестації є узгоджений атестатором і лікарем персональний план розвитку (ППР) на наступний рік, який передбачає окреслення областей, що підлягають вивченню. Під час наступної атестації, яка, як правило, вимагає близько 8 год підготовки та триває 2-3 год, розглядається виконання ППР. У разі незадовільного результату лікар втрачає ліцензію на практику. Доповідач наголосив, що атестація не є способом визначити погану роботи лікаря, а отже, має бути позитивним процесом, спрямованим на виявлення областей діяльності лікаря, що потребують удосконалення.

Виступ **відповідального секретаря Ізраїльської асоціації сімейних лікарів Michal Shani** стосувався критеріїв оцінки якості роботи лікаря ЗПСМ. За визначенням, якість медичної допомоги – це міра, якою надання медичних послуг фізичним особам і групам населення підвищує ймовірність бажаних наслідків для здоров'я. Показниками якості можуть виступати будь-які виміри процесу чи результатів медичної допомоги. Загалом показники якості повинні корелювати з вищим рівнем безпеки пацієнта та нижчими показниками смертності. Наприклад, якість роботи закладу ОЗ демонструє наявність застосування в закладі електронного варіанта медичного запису (історії хвороби), частка відповідно сертифікованих лікарів тощо. Оцінка процесу надання медичної допомоги передбачає числові показники, наприклад відсоток жінок, які проходили мамографію, частка осіб з цукровим діабетом, які контролюють рівень глюкози крові тощо. Існують також критерії, що відображають дії суб'єкта медичних послуг: відсоток пацієнтів, які померли внаслідок хірургічного втручання; динаміка післяопераційної смертності, частота внутрішньолікарняних інфекцій. Чітка оцінка якості роботи в системі ОЗ дає можливість порівнювати різні заклади в довгостроковому аспекті, допомагає пацієнтові приймати рішення (наприклад, обирати лікарню) та встановлювати пріоритети, стандартизує подання звітності, управління та проходження акредитації, спонукає до покращення якості надання медичних послуг. Однак індикатори не завжди є прямим показником якості, оскільки остання є складним багатогранним поняттям, що вимагає комплексного підходу до медичної допомоги. Програму індикаторів якості в Ізраїлі було запроваджено у 2004 р. як дослідницьку. Наразі ця система нараховує 69 показників (частка вимірювання індексу маси тіла в осіб віком 20-74 років, частка пацієнтів, яким було проведено скринінг раку товстого кишечнику, відсоток визначення глікованого гемоглобіну в пацієнтів з неконтрольованим цукровим діабетом тощо). На переконання доповідача, контролювати всі ці показники потрібно для корекції подальшої тактики управління галуззю, оскільки покращення якості медичної допомоги – постійний процес.

Член комітету EURACT з безперервної медичної освіти, доцент Ruth Kalda (Тартуський університет, Естонія) представила аудиторії досвід післядипломної освіти та проходження атестації СЛ у Європі. Безперервна медична освіта (БМО), або безперервний професійний розвиток (БПР), охоплюють найбільш тривалий період професійного життя СЛ. БПР передбачає систематичне вдосконалення і безперервне отримання та/або посилення знань, навичок і компетенцій фахівців у галузі ОЗ. Доповідач охарактеризувала моделі, підходи та методи БМО/БПР у різних країнах Європи, а також описала системи фінансування й організації атестації СЛ. Атестація лікарів (повторна сертифікація/ліцензування) є процесом, за допомогою якого зареєстровані фахівці галузі ОЗ періодично демонструють, що їхні знання відповідають сучасним науковим даним, а самі вони спроможні застосовувати ці знання в подальшій практиці. Основною метою атестації кожного СЛ є забезпечення високої якості надання медичної допомоги, безпеки та довіри пацієнтів. Формальна процедура повторної сертифікації існує у 23 країнах з 38 проаналізованих, причому в 17 з них вона обов'язкова, і лише в 6 – добровільна. У більшості країн, де існує атестація (21 з 23), основою її є накопичення визначених кредитних балів. Види діяльності, які оцінюються, включають проведення майстер-класів і лекцій, участь у семінарах, симпозіумах та конференціях, навчання online, написання наукових статей. Оплата заходів БМО/БПР переважно здійснюється за рахунок самих СЛ, фармацевтичних компаній і професійних організацій; рідше – коштом держави, медичних університетів та страхових компаній. Якщо СЛ не відповідає критеріям для подальшої сертифікації, можливі такі варіанти: надання додаткового часу для збору кредитних балів (9 країн), тимчасова ліквідація ліцензії (8 країн), спеціалізований іспит (усний чи письмовий) або індивідуальне обговорення причин ситуації, що склалася.

Директор Інституту сімейної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика, член правління УАСМ, доктор медичних наук, професор О.Г. Шекера ознайомив слухачів з удосконаленням нормативно-правового забезпечення ПМСД на засадах СМ. Відповідно до програмного документа ВООЗ «Здоров'я-2020: основи європейської політики і стратегія для XXI століття», ПМСД є основою системи ОЗ. ПМСД – це перший рівень контакту окремих осіб, сім'ї та громади з національною системою ОЗ, який максимально наближає медичну

допомогу до місця проживання та є першим етапом безперервного процесу ОЗ населення. На сьогодні мережа закладів ПМСД в Україні представлена 5,5 тис. центрів ПМСД та амбулаторіями СМ. Кількість медичного персоналу перевищує 35 тис. осіб, з них 13,5 тис. лікарів ЗПСМ і 22 тис. середнього медичного персоналу за цією спеціальністю. Один СЛ обслуговує дільницю – 1,5-2 тис. населення (500-600 сімей). Законодавство України у сфері надання ПМСД на засадах СМ ґрунтується на положеннях Конституції України та складається з Основ законодавства України про охорону здоров'я, а також з інших законодавчих і нормативно-правових актів. Згідно із цими законами функціонування СМ базується на вільному виборі суб'єкта надання ПМСД, усвідомленому виборі методів профілактики, діагностики, лікування відповідно до рекомендацій; відповідальності пацієнта та членів його сім'ї за стан власного здоров'я і достовірне та своєчасне інформування спеціалістів СМ. Основними засадами СМ є сімейний підхід, орієнтованість на пацієнта, профілактична спрямованість, доступність, рівність, відсутність дискримінації, багатопрофільність, безперервність, тривалість, координація. Доповідач зробив висновок, що успіх і темп реформи ОЗ залежать від обґрунтованості, виваженості й адаптованості усіх кроків до національних реалій; зацікавленості та узгодженості дій органів влади усіх рівнів; підготовленості та мотивації керівників органів управління та закладів ОЗ.

У виступі **головного позаштатного спеціаліста із ЗПСМ департаменту охорони здоров'я Дніпропетровської обласної державної адміністрації Н.В. Пучкової** було розглянуто питання стану реформованої галузі ПМСД Дніпропетровщини. На сьогодні в області діють 56 центрів ПМСД, 419 амбулаторій і 393 фельдшерсько-акушерські пункти. Доповідач представила деякі окремі показники якості та доступності роботи ПМСД Дніпропетровської області станом на 2016 р. у порівнянні з відповідними індикаторами 2012 р. Зокрема, смертність від туберкульозу знизилася на 28,1%, захворюваність на туберкульоз – на 42,5%, розповсюдженість інфарктів – на 27,2%, інсультів – на 29,3%. Відзначено також зниження малюкової смертності на 16,8%, зменшення питомої ваги технологічних і непрофільних виїздів бригад швидкої медичної допомоги. Забезпеченість області лікарями ЗПСМ зросла в 3,3 рази. В області створено систему безперервного навчання медичного персоналу включно із засвоєнням практичних навичок у 36 тренінгових центрах. Щороку подібне навчання проходять понад 4 тис. осіб. Основними пріоритетами ПМСД Дніпропетровської області є європейський вектор розвитку сфери ОЗ, наступність і послідовність галузевої політики, розвиток ПМСД на засадах ЗПСМ.

Доповідь **директора Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, головного позаштатного спеціаліста МОЗ зі спеціальності «Наркологія. Психіатрія», доктора медичних наук І.Я. Пінчук** охоплювала аспекти психічного здоров'я, яким мають опікуватися СЛ і психіатр. Згідно з визначенням ВООЗ, психічні захворювання мають місце в 4-26% населення планети, водночас 35-50% осіб з подібними патологічними станами не отримують спеціалізованого лікування. У пацієнтів з психічними розладами ризик розвитку деяких соматичних захворювань (діабету, інсульту, серцево-судинної та респіраторної патології), а також показники смертності є вищими. Показано, що 60% пацієнтів СЛ мають ознаки психологічного дистресу, а наявність хронічного соматичного захворювання збільшує ймовірність розвитку депресії більш ніж удвічі. Цікаво, що 10-20% загальної популяції звертаються до закладів ПМСД з проблемами психічного здоров'я, утім, 30-50% з них відмовляються від консультації психіатра.

СЛ є першою ланкою охорони психічного здоров'я. У компетенції СЛ перебувають проведення комплексу профілактичних заходів, раннє виявлення порушень здоров'я психіки, своєчасна організація консультації лікаря-психіатра, курація визначених груп пацієнтів з психічними розладами під керівництвом лікарів-психіатрів. СЛ, медичні сестри та немедичний персонал (психологи, соціальні працівники) здійснюють скринінг, діагностику та лікування психічних розладів у системі ПМСД, забезпечують направлення до вузького спеціаліста, проводять санітарно-просвітницьку роботу, а також надають першу психологічну допомогу після природних катастроф, актів насильства, нещасних випадків. На прикладі клінічного протоколу «Депресія» доповідач пояснила, яку



допомогу можуть надавати СЛ. Лікарю ЗПСМ слід провести консультування пацієнта з роз'ясненням у доступній формі особливостей перебігу та лікування депресії, надати рекомендації щодо модифікації способу життя, харчування та фізичної активності, а також щодо медикаментозної терапії (у разі її призначення). Крім цього, СЛ узгоджує з хворим лікувальні заходи, проводить навчання пацієнта щодо дотримання їхнього режиму та технік самоконтролю, забезпечує моніторинг терапії. Особам з депресією помірного ступеня (або легкого ступеня за наявності обтяжуючих обставин чи неефективності заходів немедикаментозної корекції впродовж 2-4 тиж) СЛ може призначати антидепресанти.

І.Я. Пінчук також представила слухачам досвід взаємодії психіатричної та первинної медичної служб у пілотному проекті виїзних бригад охорони психічного здоров'я. До складу такої бригади входять фахівці медичних, психологічних та соціальних спеціальностей, які надають амбулаторну спеціалізовану медичну та психосоціальну допомогу особам з психічними розладами в них удома та на території проживання громади. Задачами цієї моделі роботи є забезпечення комплексної спеціалізованої допомоги у сфері психічного здоров'я для зменшення частоти госпіталізацій та покращення соціального функціонування пацієнтів, а також посилення потенціалу СЛ у сфері виявлення та лікування поширених психічних розладів. Проміжні підсумки проекту за 9 міс роботи полягають у тому, що задовільну співпрацю із СЛ було налагоджено у 2 регіонах з 4, а саме у Слов'янську та Сумах. Результатами цієї взаємодії стало збільшення кількості вперше діагностованих психічних порушень, більша прихильність пацієнтів до лікування, ведення СЛ пацієнтів з легкими депресивними та тривожними розладами.

Директор департаменту охорони здоров'я Полтавської обласної державної адміністрації В.П. Лисак розповів слухачам про семирічний досвід реформи ПМСД у Полтавській області. На базі 42 колишніх дільничних лікарень було створено 22 амбулаторії ЗПСМ з денними стаціонарами, 8 відокремлених відділень центральних районних лікарень, 7 територіальних соціальних центрів, 2 заклади для соціальної реабілітації наркозалежних осіб, 1 будинок матері та дитини для соціально неадаптованих жінок, 1 відділення-хоспіс, 1 пункт тимчасового базування екстреної медичної допомоги. Наразі забезпеченість області амбулаторіями ЗПСМ на 10 тис. населення в сільській місцевості дорівнює 4,0 (норматив МОЗ – 3,3), а в містах – 1,0 (відповідає нормативу). Доповідач повідомив, що підхід до реформування має бути комплексним і включати розвиток ПМСД, спрямований на доступність та профілактику;



оптимізацію вторинного рівня надання медичної допомоги за принципами безпеки, якості, медико-економічної доцільності; реформування третинного рівня на засадах високотехнологічності, інтенсивності, якості та обґрунтованості; створення єдиної служби надання екстреної медичної допомоги. Важливими також є освіта та післядипломне навчання спеціалістів.

У виступі **доцента кафедри педіатрії № 2 НМАПО ім. П.Л. Шупика, кандидата медичних наук В.В. Корнєвої** стверджувалося, що інтегроване ведення хвороб дитячого віку (ІВХДВ) є важливим інструментом в практиці СЛ. У 47% країн Європи охорона здоров'я дітей проводиться педіатрами та СЛ, у 35% – тільки педіатрами, у 18% – тільки СЛ. За даними ВООЗ/ЮНІСЕФ, серед дітей віком до 5 років 70-90% летальних випадків зумовлені такими причинами, як захворювання дихальної системи (переважно пневмонії), діарея, малярія, кір, ВІЛ-інфекція, неонатальні патологічні стани (недоношеність, асфіксія, інфекційні процеси). Порушення харчування підвищує ризик смерті від цих хвороб: зазначений фактор реєструється більш ніж у половині випадків смерті дітей до 5 років. Стратегія ІВХДВ у першу чергу спрямована на допомогу саме таким дітям. У наш час ІВХДВ впровадило понад 100 країн світу, що мало наслідком зниження дитячої смертності та покращення якості життя дітей. У 2009-2010 рр. стратегію ІВХДВ було адаптовано до вітчизняних реалій і розпочато її впровадження в Україні. Існує комп'ютерна навчальна програма, самостійна робота з якою дозволяє медичним працівникам опанувати навички ведення пацієнтів з основними хворобами дитячого віку за допомогою клінічного посібника ІВХДВ. Програма дає можливість переглядати фото- та відеоматеріали, виконувати необхідні для закріплення знань вправи, перевіряти свої знання. Кроками стратегії ІВХДВ є оцінка клінічних ознак захворювання та загального стану дитини, класифікація стану дитини відповідно до виявлених порушень, визначення лікування, надання батькам інструкцій з терапії, профілактики та загальних питань здоров'я, забезпечення подальшого догляду за дитиною. Система ІВХДВ є універсальним підходом для лікаря, фельдшера та медичної сестри. Одна з основних переваг цієї стратегії – обмежена кількість медикаментів для вирішення 75% клінічних проблем, у т. ч. 9 лікарських засобів для планової терапії та 6 препаратів для надання догоспітальної допомоги. Впровадження ІВХДВ у Снятинському районі Івано-Франківської області сприяло різкому зниженню неонатальної та постнеонатальної смертності. На тлі цього зріс рівень довіри до медичних працівників, підвищилася кількість дітей до 6 міс, які перебувають виключно на грудному вигодовуванні (з 57 до 64%), унаслідок відсутності призначень зайвих медикаментозних препаратів знизилася вартість лікування і зменшився ризик алергізації та виникнення побічних ефектів.

Кандидат медичних наук Х.С. Симчич (ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет») зупинилася на особливостях функціонування СМ в об'єднаних територіальних громадах Івано-Франківської області. Інтеграція України у європейський простір можлива лише через розвиток самодостатньої системи місцевого самоврядування на засадах і принципах Європейської хартії, що є одним з джерел муніципального права держав регіону. З 2014 р. в Україні прийнято низку законів, що серед іншого мають на меті боротьбу з надмірною подрібненістю адміністративно-територіальних одиниць. У зв'язку із цим на основі 800 територіальних громад України шляхом укрупнення створили 159 об'єднаних територіальних громад (ОТГ). Одним з найбільш позитивних моментів цього процесу стало надання ОТГ медичної субвенції з державного бюджету, яка дає громаді можливість самостійно приймати рішення стосовно фінансування закладів ОЗ. Розмір субвенції встановлювався залежно від кількості населення та території ОТГ. Доповідач надала інформацію стосовно фінансування та кількості медичних закладів основних ОТГ Прикарпаття (Верхнянська, Печеніжинська, Старобогородчанська, Білоберізька) та перерахувала основні фінансові аспекти лікувально-господарської діяльності закладів ПМСД: забезпечення заробітної плати, нарахування до заробітної плати та відрядження, забезпечення пальним, медикаменти для невідкладної медичної допомоги, оплата пільгових рецептів, додаткові кошти на впровадження енергоефективних технологій, оновлення матеріально-технічної бази, інформатизація робочого місця лікаря ЗПСМ.

Важливість подібних заходів є очевидною. Спілкуючись з колегами та однодумцями, вітчизняні СЛ знаходять відповіді як на практичні, так і на організаційні питання, спільними зусиллями окреслюють коло наявних проблем й усвідомлюють найближчі перспективи розвитку галузі ЗПСМ.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

ТРИДУКТАН МВ

триметазидин МВ 35 мг

Энергия для сердца





- **лидер продаж в 2016 г.**[1]
- **снижает частоту приступов стенокардии**[2]
- **доступнее благодаря социальной программе**[3]



1. По количеству проданных упаковок среди препаратов триметазидина, АТС3–С01Е, 2016 г. Согласно данным PharmXplorer 2016 г.

2. Makolkin VI, Osadchiy KK. Trimetazidine Modified Release in the Treatment of Stable Angina: TRIUMPH Study TRImetazidine MR in Patients with Stable Angina: Unique Metabolic PatH. Clin Drug Investig. 2004;24(12):731–8.

3. Социальная программа — возможность приобретения упаковок №10 и №20 по специальной цене в рамках акций, проводимых совместно с дистрибьюторами ООО «Фарма Старт».

ТРИДУКТАН МВ. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с модифицированным высвобождением по 35 мг № 60 (20х3) в блистерах в пачке. **Состав:** 1 таблетка содержит триметазидина дигидрохлорида 35 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Кардиологические препараты. Триметазидин. Код АТС С01Е В15. Фармакологическое действие. Триметазидин предупреждает уменьшение внутриклеточного уровня АТФ, обеспечивая тем самым надлежащее функционирование ионных насосов и трансмембранного натриево–калиевого потока при сохранении клеточного гомеостаза. Триметазидин тормозит β–окисление жирных кислот, блокируя длинноцепочную 3–кетоацил–КоА–тиолазу (3–КАТ), что повышает окисление глюкозы. Усиление процесса окисления глюкозы оптимизирует энергетические процессы в клетках и поддерживает метаболизм энергии в условиях ишемии. **Показания.** Для симптоматического лечения взрослых пациентов со стабильной стенокардией при условии недостаточной эффективности или непереносимости антиангинальных лекарственных средств первой линии. **Побочные эффекты.** *со стороны нервной системы:* головная боль, головокружения, абдоминальная боль, диарея, диспепсия, тошнота и рвота, сыпь, астения. **Условия отпуска.** По рецепту. Р.с. МЗ Украины № UA/5030/01/01. **Производитель:** ООО «Фарма Старт» Украина, 03124, г. Киев, бульвар И.Лепсе, 8. ООО «Фарма Старт» входит в группу компаний ACINO(Швейцария). Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

TRID–PIM–022017–007

acino

Швейцарское качество, украинская цена

ООО «Фарма Старт» | бульвар Ивана Лепсе, 8 | Киев | 03124 | Украина
Компания Acino Group, Швейцария | Телефон: +38 044 281 2333
www.acino.ua

ФАРМАСТАРТ

Доступность кардиометаболической терапии как фактор успеха в контроле над стенокардией

Несмотря на достижения фармакологии и малоинвазивной хирургии, хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остается актуальной проблемой современной кардиологии. Антиангинальная фармакотерапия является основным компонентом лечения пациентов со стабильной стенокардией. Современная концепция лечения отводит главную роль препаратам, снижающим потребность миокарда в кислороде посредством изменения гемодинамических условий его функционирования. Результаты клинических исследований показывают, что каждый 3-й пациент испытывает симптомы стенокардии даже на фоне оптимального лечения нитратами, β-адреноблокаторами и антагонистами кальция (W.E. Boden et al., 2007). В связи с этим не ослабевает интерес врачей и ученых к так называемой кардиометаболической терапии ИБС. В предлагаемом обзоре рассмотрены возможности данного подхода с точки зрения современных клинических рекомендаций и фармакоэкономики лечения стенокардии в реалиях отечественного здравоохранения.

Под метаболической терапией в кардиологии следует понимать улучшение энергетического метаболизма кардиомиоцитов путем фармакологического управления внутриклеточными процессами образования и переноса энергии без влияния на коронарный кровоток и гемодинамические условия функционирования миокарда (Л.Г. Воронков, 2007).

Принцип метаболической терапии и ее клинические эффекты

Первой молекулой метаболического действия, которая была включена в европейские рекомендации по лечению пациентов с ИБС, стала молекула триметазидина. Механизм ее действия – переключение кардиомиоцитов на более эффективный путь получения энергии в условиях гипоксии. Триметазидин селективно ингибирует 3-кетоацил-КоА-тиолазу (ключевой фермент окисления свободных жирных кислот) и повышает активность пируватдегидрогеназы – ключевого фермента окисления глюкозы. В результате подавляется окисление липидных субстратов в пользу более интенсивной утилизации глюкозы, что дает большее количество молекул аденозинтрифосфата (АТФ) на единицу потребленного в реакциях кислорода. Это переключение энергетического метаболизма приводит к увеличению синтеза АТФ в кардиомиоцитах, уменьшает тканевой ацидоз, возникающий при ишемии, и поддерживает сократительную функцию миокарда (P. Chrusciel, 2014). При этом триметазидин не влияет на частоту сердечных сокращений и артериальное давление.

Клинические эффекты триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией заключаются в уменьшении частоты приступов и приема нитратов для их купирования, увеличении толерантности к нагрузкам, сохранении сократительной функции миокарда.

Согласно отчету Европейского агентства по лекарственным средствам, в котором оценивались препараты триметазидина (EMA, 2012), эти эффекты терапии были подтверждены в клинических исследованиях длительностью от 2 нед до 3 мес. Триметазидин проявлял антиишемические свойства и улучшал результаты лечения стабильной стенокардии как в режиме монотерапии, так и в различных комбинациях с препаратами гемодинамического действия (β-блокатором или антагонистом кальция).

Место триметазидина в современных рекомендациях по лечению стабильной ИБС

Согласно действующим рекомендациям Европейского кардиологического общества по ведению пациентов с ИБС (G. Montalescot et al., 2013) первую линию симптоматической антиангинальной терапии составляют препараты гемодинамического действия: нитраты, β-адреноблокаторы и антагонисты кальция. Ко второй линии отнесены препараты с метаболическими эффектами и другими механизмами действия, в том числе триметазидин.

В унифицированном клиническом протоколе оказания медицинской помощи пациентам с ИБС, утвержденном Министерством здравоохранения Украины в 2015 г., алгоритм выбора препаратов для купирования и профилактики приступов стенокардии полностью соответствует положениям европейских рекомендаций.

На сегодня позиции триметазидина в европейских рекомендациях и отечественном протоколе лечения ИБС не ограничиваются дополнительным назначением при недостаточной эффективности препаратов первой линии. Вторая линия терапии становится первой у пациентов с непереносимыми побочными эффектами или противопоказаниями к приему β-блокаторов и антагонистов кальция. Триметазидин является альтернативой для назначения в качестве стартовой терапии, например, в случаях хронической ИБС на фоне артериальной гипотензии или синусовой брадикардии (частота сердечных сокращений <60 уд/мин), а также у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом.

Следует отметить, что сроки антиангинальной терапии ИБС не определены ни в европейских рекомендациях, ни в отечественном протоколе. Имеется в виду, что базисная терапия хронической ИБС является долгосрочной, то есть неопределенно длительной. Кроме приема короткодействующих нитратов для купирования приступов стенокардии, все остальные компоненты терапии направлены на предотвращение ишемии миокарда и приступов. Только при условии регулярного приема препаратов (как первой, так и второй линии) достигается максимально возможный контроль над симптомами стенокардии.

Стоимость лечения – фактор риска или залог успеха?

В необходимости неопределенно долго принимать препараты кроется причина низкой приверженности пациентов к назначенному лечению. Значимую роль играют также особенности национального менталитета – отрицание постоянного приема препаратов в пользу намного более популярного среди украинцев курсового лечения, однако главным препятствием для большинства пациентов служит сегодня экономическая составляющая терапии. В условиях отсутствия системы страховой медицины в Украине расходы на лечение тяжелым бременем ложатся на плечи больного и его семьи. Потенциал базисной антиангинальной терапии ИБС используется недостаточно в связи с ростом ее стоимости. Это касается как гемодинамического, так и метаболического компонентов. Типичные ситуации – недостаточная доза β-блокатора, злоупотребление дешевыми нитратами короткого действия и препаратами, содержащими валерьяну и барбитураты; курсовое лечение метаболитами без доказанной эффективности (АТФ, рибоксин) при игнорировании метаболических препаратов, входящих в протокол лечения ИБС. К сожалению, стоимость лекарства действительно становится дополнительным фактором риска для многих украинцев. И именно цена является основным критерием выбора препарата из представленных в аптеке. Наиболее доступным по цене среди триметазидинов модифицированного высвобождения является препарат ТРИДУКТАН МВ производства фармацевтического предприятия ООО «Фарма Старт».

Завод предприятия ООО «Фарма Старт» был спроектирован специалистами чешской инжиниринговой компании Lab&Pharma, spol. s.r.o. и построен в соответствии с правилами надлежащей производственной практики (GMP). Все производственные участки предприятия успешно прошли инспекции американских (FDA), швейцарских и европейских регуляторных органов. С 1 октября 2015 г. завод ООО «Фарма Старт» стал частью швейцарской фармацевтической группы Acino Pharma AG, которая уже более 170 лет специализируется на разработке и производстве высококачественных генерических и инновационных лекарственных средств, представленных в 80 странах мира (EMA).

Ежегодно фармацевтическое предприятие ООО «Фарма Старт» вкладывает значительные средства в научно-исследовательскую деятельность, расширяя возможности в области создания новых высокоэффективных лекарственных средств. Так, благодаря собственному научно-исследовательскому центру по разработке лекарственных средств по технологиям замедленного высвобождения украинские пациенты имеют возможность принимать таблетку не 3, а 2 раза в сутки, что упрощает схему лечения, тем самым улучшая качество жизни больных.

ТРИДУКТАН МВ – триметазидин продленного действия. Особенностью ТРИДУКТАНА МВ является оригинальная, не имеющая аналогов восковая матрица. **Пролонгированная форма позволяет сократить прием препарата до 2 раз в сутки – это удобно для пациента и повышает его приверженность к терапии (P. Genissel, 2004).**

Предприятие ООО «Фарма Старт» не ограничилось выведением на украинский рынок доступного по цене препарата триметазидина. Расширение охвата пациентов с ИБС, артериальной гипертензией (АГ) и необходимой терапией стало возможным благодаря социальной программе «С заботой о соотечественнике». Ее суть состоит в том, что, приобретая в аптеке упаковку определенного препарата, покупатель дополнительно получает так называемую социальную упаковку. Для этого он должен взять у своего лечащего врача социальную карточку, где указаны аптеки города, принимающие участие в данной программе. Национальная программа «С заботой о соотечественнике» действует на всей территории Украины уже 9 лет и, в отличие от множества разовых акций других фармацевтических компаний, является бессрочной. Таким образом предприятие ООО «Фарма Старт» на деле реализует принцип делать качественное лечение доступным. Из кардиологической группы продуктов в программу входят ТРИДУКТАН МВ (триметазидин), КЛИВАС 10, КЛИВАС 20 (розувастатин), комбинированный препарат для лечения АГ ДИОКОРСОЛО (валсартан), ДИОКОР (валсартан + гидрохлортиазид), ДИФОРС (валсартан + амлодипин). Подробнее о программе можно узнать на официальном сайте предприятия «Фарма Старт» (www.acino.ua).

Выводы

- Несмотря на заслуженные позиции гемодинамических препаратов первой линии и бурное развитие технологий реваскуляризации миокарда, в современной практике лечения ИБС остается еще много места для применения метаболической антиангинальной терапии с целью улучшения контроля симптомов и повышения качества жизни пациентов.
- Триметазидин является наиболее изученной молекулой метаболического действия с доказанными свойствами уменьшать частоту и выраженность симптомов стенокардии без влияния на параметры гемодинамики.
- Назначение триметазидина дополнительно к препаратам гемодинамического действия (β-блокаторам и антагонистам кальция) или в качестве альтернативной терапии при непереносимости препаратов первой линии полностью соответствует европейской стратегии ведения пациентов с хронической ИБС, а также отечественному клиническому протоколу.
- ТРИДУКТАН МВ – триметазидин соответствует европейским стандартам качества. Благодаря социальной инициативе производителя ТРИДУКТАН МВ остается самым доступным триметазидином модифицированного высвобождения на рынке Украины, что имеет решающее значение в улучшении контроля над стенокардией для многих пациентов.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

TRID-PUB-062016-004

С.М. Кожухов, О.А. Яринкіна, Н.В. Довганич, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Кардіотоксичність протипухлинних препаратів: епідеміологія, діагностика, клінічний моніторинг і профілактика



С.М. Кожухов

Кардіотоксична побічна дія хіміотерапевтичних препаратів є однією з основних причин захворюваності й смертності серед пацієнтів, які вижили після онкологічних захворювань. Кардіотоксичні ускладнення можуть проявлятися у вигляді аритмій, гіпертензії, ішемії міокарда, тромбоемболії, серцевої недостатності (СН), систолічної дисфункції міокарда чи іншими побічними ефектами. Антрацикліни (АЦ) і трастузумаб є хіміотерапевтичними препаратами, які найчастіше застосовуються та мають велику частку побічних реакцій з боку серцево-судинної (СС) системи. Наразі вивчають багато нових молекул протиракових препаратів, удосконалюють схеми застосування, але їх побічні ефекти потребують вивчення. Проте вже на сьогодні існують потенційні стратегії для зниження ризику розвитку СС-ускладнень у хворих на рак. У цій статті узагальнено дані про основні СС-прояви токсичної дії протиракових препаратів, наведено методи діагностики та моніторингу побічних явищ, а також показано роль біомаркерів як для діагностики, так і для раннього виявлення кардіотоксичності (КТ). Ми також розглянули використання кардіопротекторної терапії як фармакологічних втручань із метою профілактики й лікування ускладнень. Наша мета полягає в тому, щоб дати клініцистам широкого загалу короткий і стислий алгоритм із виявлення та профілактики КТ, а також із ведення хворих під час проведення хіміотерапії (ХТ).

Протягом останніх років прогрес у лікуванні онкологічних захворювань сприяв підвищенню виживання хворих на рак, але водночас це спричинило збільшення захворюваності та смертності через побічні явища/побічні ефекти протипухлинних препаратів.

За даними американської статистики, 5-річне виживання хворих на рак серед дорослого населення становить 67%. Однак використання в лікуванні ХТ і променевої терапії (ПТ) часто стає причиною різних СС-ускладнень, що може зумовлювати передчасну захворюваність і смертність серед осіб, що вижили після раку. Так, за даними Управління з нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA), протягом 7 років після виявлення онкологічного захворювання з 1807 хворих 33% померло від захворювань серця й 51% – від онкологічної патології.

Дані багатьох досліджень свідчать як про пряму кардіотоксичну дію окремих хіміотерапевтичних препаратів та їх комбінацій, так і про їх здатність прискорювати розвиток СС-захворювань (ССЗ), особливо у хворих із факторами СС-ризику (G. Curigliano et al., 2016). Водночас припинення протипухлинного лікування через кардіоваскулярні ускладнення може зумовити прогресування чи рецидив раку. Найчастіше онкологам доводиться зважувати, чи продовжувати протипухлинне лікування як терапію виживання в разі розвитку кардіальних ускладнень, що може призвести до передчасної смерті пацієнта. Лікування хворого на рак вимагає від онколога не тільки застосування різних сучасних комплексних підходів і стратегій, а й залучення фахівця-кардіолога для оцінювання ризику можливих ускладнень у конкретного пацієнта.

У зв'язку з цим у 2016 р. Європейське товариство кардіологів опублікувало перший програмний документ, у якому систематизовано накопичені дані про СС-ускладнення на тлі протипухлинного лікування та запропоновано стратегії виявлення й терапевтичні підходи до ведення пацієнтів із кардіотоксичними проявами.

СС-ускладнення на тлі протипухлинного лікування можна поділити на дев'ять основних категорій:

- дисфункція міокарда лівого шлуночка (ЛШ) та СН;
- захворювання коронарних артерій, ішемічна хвороба серця (ІХС);
- ураження клапанів серця;
- аритмії, особливо в разі застосування препаратів, які подовжують інтервал QT;
- артеріальна гіпертензія (АГ);
- тромбоемболічні ускладнення;
- захворювання периферичних артерій та інсульт;
- легенева гіпертензія;
- захворювання перикарда.

Кардіотоксичність

Терміном КТ найчастіше характеризують розвиток у хворого дисфункції міокарда ЛШ або СН. КТ є найчастішим ускладненням протиракової терапії й причиною, що обтяжує перебіг захворювання та підвищує смертність онкологічних хворих. КТ може розвиватися на тлі проведеного протипухлинного лікування після першого введення препарату, через рік або навіть через декілька років.

Так, клінічні прояви СН розвинулися в 17% пацієнтів, які вижили завдяки агресивному лікуванню неходжкінської лімфоми протягом 5 років. Ризик розвитку СН зростає в 15 разів у пацієнтів, які лікувалися АЦ та/або отримували ПТ і вижили після раку в дитячому віці. Частина протипухлинних препаратів, таких як АЦ, зумовлюють пошкодження кардіоміоцитів, що в подальшому призводить до розвитку кардіоміопатії. Інші спричиняють лише транзиторну кардіальну дисфункцію ЛШ без віддалених наслідків (табл. 1).

Таблиця 1. **Частота кардіотоксичних ускладнень при застосуванні основних протипухлинних препаратів (ESC Position Paper, 2016)**

Хіміотерапевтичний препарат	Частота виникнення (%)
АЦ (залежно від дози)	
Доксорубіцин 400 мг/м² 550 мг/м² 700 мг/м²	 3-5 7-26 18-48
Ідарубіцин (>90 мг/м²)	5-18
Епірубіцин (>900 мг/м²)	0,9-11,4
Мітоксантон (>120 мг/м²)	2,6
Ліпосомальна форма АЦ (>900 мг/м²)	2
Алкілуючі агенти (сполуки)	
Циклофосфамід	7-28
Іфосфамід <10 г/м² 12,5-16 г/м²	 0,5 17
Антиметаболіти	
Клофарабін	27
Антимікротубулярні агенти	
Доцетаксел	2,3-13
Паклітаксел	<1
Моноклональні антитіла	
Трастузумаб	1,7-20,1
Бевацизумаб	1,6-4
Пертузумаб	0,7-1,2
Інгібітори тирозинкінази	
Сунітиб	2,7-19
Пазопаніб	7-11
Сорафеніб	4-8
Дасатиніб	2-4
Іматинібу месилат	0,2-2,7
Лапатиніб	0,2-1,5
Нілотиніб	1
Інгібітори протеасом	
Карфілзоміб	11-25
Бортезоміб	2-5
Імунодепресанти	
Еверолімус	<1
Темсіролімус	<1

На сьогодні виділяють два типи КТ: ранню (тип 1), яка розвивається протягом 1 року, та відстрочену (тип 2), яка може маніфестувати через декілька років після лікування. Віддалений прогноз є досить складним, оскільки пацієнт з онкологічним захворюванням найчастіше отримує комбіноване протипухлинне лікування, а також ПТ. Взаємодія різних терапевтичних методів потенціює КТ, тому в разі призначення протипухлинного лікування необхідно виявляти насамперед фактори ризику можливих СС-ускладнень. Визначення факторів ризику в конкретного хворого включає ретельний збір анамнезу для виявлення факторів СС-ризику чи вже наявних ССЗ, а також попереднього лікування з приводу онкологічного захворювання, фізикальний огляд та обстеження серця перед призначенням ХТ (електрокардіографія – ЕКГ, візуалізація серця) (табл. 2).

Важливим є виявлення субклінічних порушень функції серця (наприклад, асимптомної дисфункції ЛШ), які можуть впливати на рішення щодо вибору ХТ, дозування препарату, призупинення ХТ, показань до призначення кардіопротекторної терапії та строків моніторингу пацієнта. Визначення біомаркерів пошкодження міокарда (рівні тропонінів, натрійуретичних пептидів) може бути додатково використано для порівняння їх значень у динаміці під час подальшого спостереження за пацієнтом. Зазвичай обстеження пацієнта виконує команда фахівців-онкологів. Однак у пацієнтів із високим ризиком СС-ускладнень до обстеження пацієнта й рішення про подальшу тактику лікування необхідно залучати кардіолога чи кардіоонколога. Високий ризик визначають за кількістю й тяжкістю виявлених факторів ризику. Одним з основних факторів ризику є кумулятивна доза АЦ або часовий інтервал між призначенням різних схем ХТ.

Стратегія виявлення та оцінювання тяжкості КТ на тлі специфічного лікування включає візуалізацію серця й визначення біомаркерів крові. Візуалізацію серця може бути здійснено одним із можливих методів: ехокардіографія (ЕхоКГ), сцинтиграфія серця, магнітно-резонансна томографія (МРТ) (табл. 3).

Необхідна частота обстежень (візуалізація серця й визначення біомаркерів) залежить від типу протипухлинного лікування, кумулятивних доз одержуваних препаратів, їх комбінації та тривалості лікування, а також від вихідного СС-ризику.

У разі виявлення ознак КТ пацієнт має отримати консультацію кардіолога для призначення ефективної СС-терапії та вирішення питання про можливість проведення подальшого протипухлинного лікування чи змін у схемі ХТ.

Нині даних щодо вибору кардіопротективного лікування для запобігання та лікування КТ недостатньо, при цьому виявлення біомаркерів дає змогу вирізнити пацієнтів із більш високим її ризиком, у яких більш раннє призначення кардіологічного лікування може бути досить ефективним.

Таблиця 2. **Фактори ризику розвитку КТ (ESC Position Paper, 2016)**

Наявні захворювання міокарда	Попереднє лікування онкозахворювання препаратами з проявами КТ	Демографічні та інші фактори ризику ССЗ	Модифіковані фактори ризику ССЗ
• СН (зі збереженою чи зниженою ФВ ЛШ) • Асимптомна дисфункція ЛШ (ФВ <50% або підвищений рівень натрійуретичного пептиду) • Доведена ІХС • Тяжка чи помірна клапанна вада серця з ГЛШ або порушенням функції ЛШ • ГЛШ на тлі АГ • ГКМП, ДКМП, РКМП • Саркоїдоз із ураженням серця • Складні порушення ритму (ФП, ШТ)	• АЦ • ПТ грудної клітки та ділянки середостіння	• Вік (<18, >65 для АЦ, >50 років для трастузумабу) • Спадковість за ранніми ССЗ (<50 років) • АГ • Цукровий діабет • Гіперхолестеринемія	• Куріння • Зловживання алкоголем • Ожиріння • Гіподинамія

Примітки. ФВ – фракція викиду; ГЛШ – гіпертрофія ЛШ; ГКМП – гіпертрофічна кардіоміопатія; ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія; РКМП – рестриктивна кардіоміопатія; ФП – фібриляція передсердь; ШТ – шлуночкова тахікардія.

Таблиця 3. **Діагностичні критерії КТ, переваги та обмеження (ESC Position Paper, 2016)**

Технічні можливості	Діагностичні критерії	Переваги	Обмеження
ЕхоКГ – 3D-ЕхоКГ – 2D-ЕхоКГ (визначення ФВ ЛШ за Сімпсоном)	ФВ ЛШ: зниження ФВ на >10% або до її гранично нормальної межі	Широка доступність Відсутність опромінення Можливість оцінювання гемодинаміки та структури серця	Варіабельність оцінки
– Стрейн (GLS – глобальна поздовжня систолічна деформація)	GLS: зменшення на >15% від вихідного значення		Якість зображення GLS: варіабельність оцінки, технічні вимоги
Сцинтиграфія серця	Зниження ФВ на >10% від вихідної при значенні ФВ ЛШ <50%	Відтворюваність	Кумулятивна променева дія Інформація щодо змін і функції інших структур серця обмежена
МРТ	Використовують за неможливості діагностувати іншими технічними засобами чи для підтвердження наявності дисфункції ЛШ при граничних значеннях ФВ ЛШ	Точність, відтворюваність Визначення дифузного міокардіального фіброзу з використанням Т1/Т2-картування та оцінки об'єму позаклітинного матриксу	Обмежена доступність Адаптація пацієнта (клаустрофобія, затримка дихання, тривалість процедури)
Визначення біомаркерів Тропонін І Високочутливий тропонін І МНУП NT-проМНУП	Дає змогу виявити пацієнтів із ризиком розвитку КТ (зниження систолічної функції), у яких іАПФ матимуть переваги	Точність, відтворюваність Широка доступність Висока чутливість	Недостатньо доказів для встановлення значень невеликого підвищення Варіабельність зразків Роль рутинного визначення не з'ясована

Примітки. МНУП – мозковий натрійуретичний пептид; NT-проМНУП – N-термінальний мозковий натрійуретичний пропептид типу В; іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

Так, у дослідженні D. Cardinale, дані котрого опубліковано у 2015 р., у 2625 пацієнтів, які лікувалися з приводу раку (середній вік – 50±13 років, середня ФВ ЛШ до початку лікування – 63±4%, середній період спостереження після лікування – 5,2 року), у 9% пацієнтів розвинулася КТ. При цьому в 98% із них ознаки КТ було виявлено в перший рік лікування, а медіана розвитку КТ по закінченню лікування становила 3,5 міс. Раннє призначення кардіопротекторної терапії (поєднання іАПФ із β-блокаторами) дало змогу досягти часткової чи повної нормалізації функції серця (що визначалась як приріст ФВ на 5% і досягнення значень >50% або повернення до вихідного рівня) у 82% пацієнтів протягом 8±5 міс лікування.

Діагностичні критерії КТ

ЕКГ. ЕКГ-обстеження рекомендовано виконувати всім пацієнтам до призначення й під час протипухлинного лікування. Зміни на ЕКГ не є специфічними, але можуть бути ознакою токсичного ураження міокарда: тахікардія в спокої, зміни сегмента ST і зубця Т, порушення провідності, подовження інтервалу QT або наявність аритмій. Зміни на ЕКГ можуть бути тимчасовими й не пов'язаними з подальшим розвитком кардіоміопатії.

ЕхоКГ. Є методом вибору для визначення дисфункції міокарда до початку, на тлі протиракового лікування й під час подальшого спостереження пацієнтів. Найінформативнішою є 3D-ЕхоКГ, яка дає змогу оцінити функцію ендокарда, проте для визначення розмірів та об'ємів серця, а також ФВ ЛШ із використанням методу Сімпсона може бути рекомендовано 2D-ЕхоКГ. Дисфункцію ЛШ унаслідок побічної кардіотоксичної дії хіміотерапевтичних препаратів визначають як зниження ФВ ЛШ більш ніж на 10% до значення нижньої межі її норми (<50%). Таке зниження ФВ ЛШ має бути підтверджено повторним обстеженням пацієнта протягом 2-3 тиж. Зниження ФВ ЛШ може бути асимптомним або з проявами ознак СН. ЕхоКГ-обстеження слід повторювати під час подальшого моніторингу пацієнта для підтвердження нормалізації функції міокарда чи виявлення незворотної дисфункції ЛШ. Наразі немає чітких критеріїв строків проведення ЕхоКГ. Як правило, це залежить від схем протиракового лікування та препаратів, тяжкості проявів КТ, наявності СС-патології. ЕхоКГ дає також змогу виявити клапанні ураження серця, захворювання перикарда, легеневу гіпертензію, які також можуть бути пов'язані з токсичною дією протипухлинних препаратів. Для зменшення похибки методу ЕхоКГ має виконувати один і той самий кваліфікований фахівець на одному й тому самому обладнанні, за потреби можна також використовувати стрес-ЕхоКГ, доплерівське картування й різні технології контрастування.

Останні декілька років для виявлення ранніх змін скоротливості міокарда досить широко використовують метод оцінювання деформації (Стрейн) і швидкості деформації (Стрейн-рейт) відповідних сегментів ЛШ. Показник глобальної поздовжньої систолічної деформації (GLS) є предиктором зниження ФВ ЛШ. Зниження GLS більш ніж на 15% від вихідного рівня вважається патологічним і є маркером субклінічної дисфункції ЛШ (J.C. Plana et al., 2014).

Діастолічну дисфункцію ЛШ часто виявляють у хворих на онкологічні захворювання до початку ХТ або під час лікування. Проте на сьогодні недостатньо даних, які вказували би на необхідність переривання протиракового лікування в разі виявлення змін діастолічної функції.

Сцинтиграфія. Використовують для виявлення дисфункції міокарда протягом багатьох років завдяки точності й відтворюваності результатів. Однак у зв'язку з кумулятивним променевим впливом, а також обмеженою інформацією щодо структурних змін і серцевої гемодинаміки застосування її нині обмежено.

МРТ серця. Цей метод застосовують для виявлення причин дисфункції ЛШ і оцінювання ступеня ураження як лівого, так і правого шлуночка. МРТ показано для виявлення змін перикарда, що може бути особливо важливим при опроміненні грудної порожнини, дає змогу визначити вогнища фіброзу й рубцеві зміни міокарда, а також є методом для точного визначення маси міокарда та проявів інфільтративних змін. Використання Т1/Т2-картування дає змогу виявляти такі зміни в тканинах, як набряк і запалення, а також визначати їх об'єм.

Біомаркери. Визначення біомаркерів пошкодження міокарда дає змогу виявити раннє ураження міокарда на тлі ХТ. Доведено, що підвищення рівнів біомаркерів у крові пов'язано зі збільшеним ризиком розвитку КТ. Однак згідно з літературними даними залишається досить багато невизначеностей у використанні певних тестів і критеріїв їх оцінки; зокрема, це стосується строків проведення лабораторних обстежень, визначення верхньої межі норми для конкретного тесту, використання різних лабораторних аналізаторів. Найголовнішим питанням є відсутність чітких стратегічних рішень, яких необхідно дотримуватися в разі отримання результату, що виходить за межі норми. Немає чітких доказів стосовно переривання чи припинення ХТ у разі отримання результату, що виходить за межі норми, особливо при застосуванні чутливіших аналізаторів. В окремих клінічних дослідженнях показано, що на тлі ХТ (із використанням високих доз і комбінованого лікування) підвищення рівня тропоніну І (Тр І) за умови його нормального вихідного рівня дає змогу виокремити пацієнтів, у яких може розвинутися дисфункція ЛШ із несприятливим прогнозом, особливо за тривало підвищеного рівня Тр І. Також показано, що в цієї групи пацієнтів може бути ефективним лікування іАПФ.

Визначення рівнів натрійуретичних пептидів широко використовують для виявлення СН, і навіть його граничні значення дають змогу ідентифікувати пацієнтів високого ризику КТ і призначати патогенетичне лікування. У пацієнтів, які отримують хіміотерапевтичні препарати, можливе визначення рівнів МНУП і NT-проМНУП, однак роль цих біомаркерів у рутинній практиці для виявлення пацієнтів високого ризику КТ мало вивчена.

КТ на тлі застосування різних класів протипухлинних препаратів

АЦ широко використовують у ХТ злоякісних пухлин: ці препарати посідають друге місце після алкілуючих сполук, є ефективними при солідних пухлинах і лейкозах. Водночас терапія АЦ найбільш часто призводить до розвитку тяжкої КТ. Так, на тлі прийому кумулятивної дози доксорубіцину (400 мг/м^2) застійну СН спостерігають у 5% випадків, а збільшення дози препарату зумовлює експоненціальне збільшення ризику розвитку СН, що досягає 48% випадків у разі застосування дози 700 мг/м^2. Механізми кардіотоксичної дії АЦ пов'язують із гіпотезою оксидативного стресу, утворенням вільних радикалів і перекисним окисленням ліпідів, що ушкоджує клітинну мембрану кардіоміоцитів. АЦ є хінонами, що здатні продукувати вільні радикали, які ушкоджують мембрани, білки й ліпіди. Комплекси заліза й АЦ тісно зв'язуються з клітинними мембранами, чим спричиняють спонтанне руйнування саркоплазматичного ретикулуму, що призводить до виникнення Ca^{2+}-залежного некрозу міокарда. АЦ також порушують структуру саркомера в кардіоміоциті за рахунок прискорення деградації ключових саркомерних білків і пригнічення синтезу нових білків, зміни процесу транскрипції.

Кардіотоксичний вплив АЦ може бути гострим, раннім і пізнім. Гостра КТ виявляється суправентрикулярними аритміями, транзиторною дисфункцією ЛШ і змінами на ЕКГ. Розвивається зазвичай одразу після інфузії АЦ у менш ніж 1% пацієнтів і в більшості випадків є зворотною. Однак наразі немає критеріїв, що дають змогу визначити подальший прогноз пацієнта з гострою КТ. Виявлення в крові підвищеного рівня біомаркерів (тропонінів) може бути предиктором відстроченої КТ. Рання КТ проявляється протягом 1 року лікування, тоді як пізня може маніфестувати через декілька років після лікування. Токсичне ураження міокарда на тлі лікування АЦ може починатися безсимптомно й клінічно маніфестувати через роки, часто під впливом інших тригерних факторів (D. Cardinale et al., 2015).

Лікування дисфункції ЛШ, спричиненої АЦ, на ранніх етапах часто має позитивні результати й приводить до відновлення функції серця. Слід зазначити, що КТ, діагностована в пізні строки, складно піддається лікуванню.

Фактори ризику КТ на тлі лікування АЦ:

- кумулятивна доза;
- жіноча стать;
- вік:
  – >65 років (ризик на 10% вище, ніж у молодших);
  – дитячий вік;
- ниркова недостатність;
- супутня чи попередня ПТ, що включає ділянку серця;

Продовження на стор. 54.

С.М. Кожухов, О.А. Яринкіна, Н.В. Довганич, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Кардіотоксичність протипухлинних препаратів: епідеміологія, діагностика, клінічний моніторинг і профілактика

Продовження. Початок на стор. 52.

• супутня ХТ:
– алкілуючі препарати;
– імуномодулятори (моноклональні антитіла – МКАТ);
• наявні фактори:
– захворювання серця;
– АГ;
– генетичні фактори.

МКАТ (anti-HER2). Трастузумаб. Інгібування HER2-сигнального шляху з використанням антитіл (трастузумаб) або деяких інгібіторів протеїнтирозинкінази (наприклад, лапітиніб) є ефективним у лікуванні пацієнтів із HER2-позитивним раком молочної залози. Однак показано, що лікування трастузумабом у поєднанні з АЦ збільшує ризик розвитку дисфункції ЛШ і СН. Застосування трастузумабу після АЦ або без лікування АЦ істотно знижує ризик розвитку СН. При цьому тривалий прийом (24 міс) частіше призводить до розвитку КТ, ніж коротший курс (12 міс). Хоча при монотерапії ризик КТ мало вивчений, він частіше є низьким, якщо в пацієнта не було факторів ризику ССЗ. Частота розвитку дисфункції ЛШ на тлі застосування трастузумабу становить від 7 до 34%, СН – від 0 до 4%. На відміну від АЦ на тлі терапії трастузумабом КТ зазвичай маніфестує й рідко буває відстроченою.

Фактори ризику КТ під час лікування трастузумабом:
– попередній або теперішній прийом АЦ;
– короткі перерви між циклами АЦ і МКАТ (3 тиж замість 3 міс);
– АГ;
– похилий вік (>65 років);
– індекс маси тіла >30 кг/м^2;
- попередня дисфункція ЛШ (знижена ФВ ЛШ);
– попередня ПТ.

КТ – найчастіша причина відмови від терапії трастузумабом (13,5%). Часто лікування переривають за наявності клінічних проявів СН або через зниження ФВ ЛШ <45%. Переривання протипухлинного лікування часто призводить до рецидиву проявів онкологічного захворювання. Спричинені дією трастузумабу дисфункція ЛШ і СН зазвичай є зворотними, якщо лікування переривається та/або починається лікування СН.

Інгібітори ендотеліального фактора росту (ІЕФР) індукують дисфункцію ЛШ у 2% пацієнтів, а розвиток СН (функціональний клас III-IV за NYHA) – у 1% пацієнтів. За даними окремих досліджень, ризик розвитку всіх стадій застійної СН підвищується у 2,7 раза на тлі застосування різних препаратів цього класу (сунітиніб, сорафеніб, пазопаніб). ІЕФР часто зумовлюють розвиток АГ або істотно погіршують її перебіг. Вважають, що контроль артеріального тиску може зменшити прояви СН у цих пацієнтів. Оскільки ці препарати часто використовують у тяжких хворих при паліативному лікуванні, оцінити їхню дію на міокард досить складно. Прояви СН у разі використання препаратів цієї групи можуть бути зворотними за умови призначення стандартної терапії СН.

Фактори ризику КТ при лікуванні ІЕФР:
– попередня СН;
– наявна ІХС;
– клапанні ураження (мітральна регургітація);
– ішемічна кардіоміопатія;
– АГ.

Циклофосфамід та інші алкілуючі препарати рідше спричиняють КТ, яка частіше виникає на тлі введення високих доз циклофосфаміду (>140 мг/кг). Прояви КТ спостерігають часто в день уведення препарату. Один із механізмів дії цієї групи лікарських засобів – ішемія міокарда.

До факторів ризику розвитку КТ належать: болюсне введення, комбінація з іншими протипухлинними препаратами й опромінення середостіння.

Препарати платини зумовлюють розвиток КТ на тлі попередньо наявного пошкодження міокарда й перевантаження об'ємом (зазвичай уводять із великою кількістю рідини).

Таксани можуть бути альтернативою АЦ, але їхня побічна кардіотоксична дія на сьогодні недостатньо вивчена.

Інгібітори протеасом застосовують для лікування мієломної хвороби. Карфілзоміб – найпотужніший препарат із цієї групи. З його застосуванням пов'язаний високий ризик розвитку СН – понад 25%.

Іматиніб є інгібітором протеїнтирозинкінази, який застосовують у лікуванні хронічної лейкемії та деяких форм гастроінтестинальних пухлин. На тлі лікування іматинібом може виникати КТ, але переважно розвиток КТ стосується нових препаратів цієї групи (нілотиніб, понатиніб) і асоціюється із СС-ускладненнями.

Променева терапія. Ризик розвитку КТ на тлі ПТ визначити досить складно через відстрочені прояви дисфункції ЛШ. ПТ зазвичай застосовують у комбінації з ХТ, при цьому існують різні схеми застосування. Відносний ризик фатальних СС-подій на тлі ПТ становить від 2,2 до 12,7 раза для лімфоми Ходжкіна та від 1 до 2,2 – для раку молочної залози. При цьому абсолютний ризик смерті становить від 9,3 до 28 на 10 тис. хворих на рік. Серед тих, хто вижив після раку й отримував ПТ, ризик розвитку СН підвищується в 4,9 раза, при цьому ризик істотно збільшується за умови поєднання ПТ із ХТ. ПТ спричиняє розвиток інтерстиціального кардіофіброзу. В одному з досліджень у 22% пацієнтів, які отримували тільки ПТ, розвинулися прояви діастолічної дисфункції ЛШ і у 27,4% спостерігали зниження фізичної активності (<450 м за даними 6-хвилинного тесту з ходьбою). СН може ускладнюватися за рахунок клапанних уражень серця та загострення ІХС, які, у свою чергу, є також ускладненнями ПТ.

Стратегії спостереження й лікування

Усім пацієнтам, які отримують лікування з потенційним ризиком розвитку КТ, необхідно виконати кардіологічне обстеження до початку терапії, що має включати визначення ФВ ЛШ, ЕКГ у 12 відведеннях, вимірювання артеріального тиску. Повторне обстеження потрібно проводити після закінчення ХТ. Тривале спостереження показано пацієнтам, у яких КТ розвинулася на тлі протипухлинного лікування, і тим, кому було призначено кардіопротекторну терапію. Дорослим пацієнтам, які отримали високу кумулятивну дозу АЦ та/або високі дози опромінення грудної клітки, рекомендовано довічне спостереження. Нині довічне спостереження рекомендовано особам, які перенесли онкологічне захворювання в дитячому віці. Усім пацієнтам, кому призначають потенційно кардіотоксичне протипухлинне лікування, рекомендовано виконання ЕхоКГ, незалежно від анамнезу захворювання, для визначення вихідного ризику. Для пацієнтів низького ризику (нормальна ЕхоКГ до початку ХТ, відсутність факторів ризику) рекомендовано повторне обстеження з використанням ЕхоКГ кожні 4 цикли на тлі лікування ІЕФР або за умови досягнення кумулятивної дози АЦ, що є еквівалентними дозі доксорубіцину 200 мг/м^2. Частіші обстеження можуть бути необхідні пацієнтам із вихідними порушеннями функції серця за даними ЕхоКГ (знижена чи гранична нормальна ФВ ЛШ, структурні ураження серця), із високим вихідним ризиком КТ (попередня терапія АЦ, інфаркт міокарда чи анамнез лікування з приводу СН). Пацієнтам, які вижили після онкологічного захворювання й отримали кумулятивну дозу доксорубіцину ≥300 мг/м^2, або тим, у кого розвинулася КТ, яка потребувала лікування, показано контрольну ЕхоКГ через 1 і 5 років. Дані про тривалість спостереження пацієнтів з асимптомною КТ є суперечливими та ґрунтуються більше на думці окремих експертів, ніж на доказовій базі. Ретроспективний аналіз виявив, що в осіб, які лікувалися АЦ, ризик розвитку застійної СН може зберігатися понад 10 років.

Терміни моніторингу хворих із ризиком розвитку КТ (із використанням ЕхоКГ і тестів на біомаркери) мають бути персоналізовані й залежати від вихідного СС-ризику та протоколу специфічного лікування онкологічного захворювання. Основний принцип – найбільш раннє спостереження дає змогу виявити ранні ознаки токсичного ураження міокарда.

Пацієнтам, у яких розвинулися прояви асимптомної дисфункції ЛШ або ознаки СН на тлі ХТ, показано призначення іАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) та β-блокаторів згідно із загальними принципами лікування СН. За даними декількох досліджень було показано, що в разі розвитку КТ під час терапії АЦ раннє призначення кардіопротекторного лікування іАПФ та/або β-блокаторами може частково чи повністю відновити функцію серця, а комбінована терапія є ефективнішою порівняно з монотерапією.

Ведення пацієнтів, які лікувалися АЦ. До призначення лікування АЦ пацієнт має пройти початкове обстеження для виявлення факторів ризику чи супутніх ССЗ і визначення систолічної функції ЛШ. У разі виявлення дисфункції ЛШ необхідно вирішити питання про можливе альтернативне лікування та/або призначення кардіопротекторної терапії. Якщо було прийнято рішення про призначення АЦ, повторне обстеження функції ЛШ потрібно проводити наприкінці лікування, особливо якщо в пацієнта є високий ризик розвитку ураження міокарда чи якщо в подальшому буде призначено наступний препарат із можливими кардіотоксичними побічними діями. У разі призначення високих доз АЦ, а також у пацієнтів із високим вихідним ризиком КТ додаткове обстеження серця слід призначити при досягненні кумулятивної дози препарату (для доксорубіцину – 240 мг/м^2) (M.S. Ewer et al., 2013). Визначення одного з біомаркерів (Тр І або МНУП) показано до початку лікування, а Тр І – після кожного циклу ХТ. Це дасть змогу виявити пацієнтів із вищим ризиком КТ і вчасно призначити кардіопротекторну терапію (G. Curigliano et al., 2013).

Ведення пацієнтів, які лікувалися трастузумабом. Даних рандомізованих досліджень, які показали б ефективність терапії СН (за звичайною схемою), спричиненої трастузумабом, наразі немає. Проте з огляду на досвід лікування КТ, зумовленої АЦ, можна очікувати, що терапія іАПФ буде ефективною. Початкове обстеження (ЕКГ, ЕхоКГ, визначення рівня тропоніну, консультація кардіолога, виявлення факторів ризику КТ) показано всім хворим до призначення лікування трастузумабом. Кардіомоніторинг рекомендовано кожні 3 міс під час лікування й через 1 міс після закінчення протипухлинної терапії. Визначення рівня Тр І після кожного циклу ХТ показано пацієнтам високого ризику.

Згідно з рекомендаціями Національного інституту вивчення раку Великої Британії (National Cancer Research Institute) визначено (A.L. Jones et al., 2009):

• за умови зниження ФВ ЛШ <45 або на >10% від початкової до значень ФВ між 45 і 49% призначення трастузумабу має бути припинено, необхідно призначити іАПФ;
• трастузумаб може бути знову призначено, якщо ФВ ЛШ відновилася до рівня >49%;
• зниження ФВ ЛШ <50, але >44% – прийом трастузумабу можна продовжити, але за одночасного призначення іАПФ;
• у разі тривалого зниження ФВ ЛШ показано консультацію кардіолога, можливе призначення β-блокаторів.

Для профілактики розвитку КТ інтервал між призначенням АЦ і трастузумабом має бути по можливості більш тривалим. Рекомендовано призначати іАПФ для профілактики АГ та дисфункції ЛШ.

КТ на тлі застосування ІЕФР може розвинутись як безпосередньо після лікування, так і через декілька місяців. Тому в пацієнтів із високим ризиком повторне обстеження функції ЛШ потрібно проводити через 2-4 тиж після початку терапії. Надалі рекомендовано ЕхоКГ-обстеження кожні 6 міс до стабілізації функції ЛШ. Дані щодо спостереження таких пацієнтів є обмеженими. Відповідно до результатів одного дослідження повторні обстеження виконували кожні 2-3 міс (із визначенням рівнів тропоніну чи МНУП/NT-проМНУП), що дало змогу виявити 33% випадків КТ у хворих із карциномою нирки на тлі лікування ІЕФР.

Отож хворі на онкологічні захворювання, які отримують протипухлинне лікування з потенційним розвитком КТ, мають високий ризик виникнення СН і повинні бути обстежені для виявлення та контролю факторів ризику СС-ускладнень. ФВ ЛШ слід визначати до лікування й періодично на тлі прийому протипухлинної терапії для раннього виявлення дисфункції міокарда ЛШ. Значення ФВ ЛШ <50% є нижнім граничним рівнем функції ЛШ, оскільки саме це значення найчастіше використовують у більшості досліджень. Пацієнтам з істотним зниженням ФВ ЛШ (на >10%) та нижче нижньої межі норми необхідно повторювати ЕхоКГ після кожного курсу ХТ або якщо того потребує клінічна ситуація. За умови зниження ФВ ЛШ на >10% і нижче нижньої межі норми показано лікування іАПФ (або БРА) в комбінації з β-блокаторами для профілактики подальшої дисфункції ЛШ і розвитку клінічних проявів СН. ІАПФ (або БРА) та β-блокатори рекомендовано пацієнтам із симптоматичною СН і з асимптомною дисфункцією міокарда ЛШ за відсутності протипоказань.

Отже, незважаючи на те що на сьогодні ми не маємо конкретних відповідей на багато запитань, а доказова база тільки починає накопичуватися, лікарі мають достатньо інструментів для раннього виявлення КТ протипухлинних препаратів, ретельного моніторування клінічних проявів під час ведення таких пацієнтів. Це дає можливість стратифікувати пацієнтів високого ризику, вибирати схеми лікування з меншою КТ, вчасно їх коригувати, застосовувати доступні методи кардіопротекції з метою покращення якості життя та виживання онкологічних пацієнтів.

ДІОКОР

ПОДВІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ

ВАЛСАРТАН 80 МГ + ГІДРОХЛОРТІАЗИД 12,5 МГ
ВАЛСАРТАН 160 МГ + ГІДРОХЛОРТІАЗИД 12,5 МГ



- **ЕФЕКТИВНО ЗНИЖУЄ ТИСК ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ[1]**
- **ЗАБЕЗПЕЧУЄ ОРГАНОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ[2]**
- **НЕ МАЄ ЕФЕКТУ «ВИСЛИЗАННЯ»[3]**



ПРЕПАРАТ РОКУ 2016

ПЕРЕМОЖЕЦЬ ЩОРІЧНОГО КОНКУРСУ ПРОФЕСІОНАЛІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ «ПАНАЦЕЯ» 2016 РОКУ

1. Wellington K, Faulds DM. Valsartan/hydrochlorothiazide: a review of its pharmacology, therapeutic efficacy and place in the management of hypertension. Drugs. 2002;62(13):1983-2005.
2. Black HR, Bailey J, Zappe D, Samuel R. Valsartan: more than a decade of experience. Drugs. 2009;69(17):2393-414.
3. Радченко А.Д. Артеріальна гіпертензія, 2014; 2(34): с. 97-111.

ЗАТВЕРДЖЕНО: Наказ Міністерства охорони здоров'я України 30.05.2013, No 454; Реєстраційне посвідчення No UA/8318/01/02, No UA/8318/01/01. ЗМІНИ ВНЕСЕНО: Наказ Міністерства охорони здоров'я України 04.09.2015 No 578. СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІОКОР 80 / ДІОКОР 160 (DIOCOR80) / (DIOCOR160). Діюча речовина: валсартан, гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 160). Лікарська форма: таблетки. Фармакотерапевтична група: комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II, валсартан та діуретики. Код АТХ С09DA03. Фармакологічні властивості: діокор –антигіпертензивний препарат, до складу якого входять антагоніст рецепторів ангіотензину II і тіазидний діуретик. Валсартан — активний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II, призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу АТ1, які відповідають за ефекти ангіотензину II. У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. Точкою дії тіазидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових канальців. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення із сечею калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Показання: артеріальна гіпертензія у пацієнтів, для яких неефективна монотерапія. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонаміду. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз і холестаз. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія. Вагітні та жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м^2). Побічні реакції: тахікардія, артеріальна гіпотензія, васкуліти, нейтропенія, тромбоцитопенія, головний біль, запаморочення, гіпестезія, парестезія, синкопе, безсоння, сонливість, шум/дзвін у вухах, вертиго, середній отит, порушення зору, назофарингіт, кашель, закладеність носа, бронхіт, гострий бронхіт, біль у грудях, задишка, фаринголарингеальний біль, синусит, діарея, абдомінальний біль, диспепсія, сухість у роті, гастроентерит, нудота, гіперкаліємія, зневоднення, полакіурія, підвищене потовиділення, висипання, свербіж, реакція гіперчутливості/алергії, включаючи сироваткову хворобу, біль у спині, артралгія, судоми м'язів, розтягнення м'язів, біль у шиї, біль у кінцівках, розтягнення зв'язок, міалгія, артрит, стомленість, нервозність, астенія, підвищення температури, вірусні інфекції, набряк, периферичний набряк, ангіоневротичний набряк, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівнів білірубіну, креатиніну і азоту сечовини, зниження рівня гемоглобіну та показника гематокриту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску: за рецептом.
Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар І. Лепсе, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

DIOC-PIM-022016-001

acino

Швейцарська якість, українська ціна

ТОВ ФАРМА СТАРТ | бульвар Івана Лепсе, 8 | Київ | 03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія |Телефон: +38 044 281 2333 | www.acino.ua

ФАРМАСТАРТ

ЛИПРИМАР МИРОВОЕ ПРИЗНАНИЕ

изучен в 400 клинических исследованиях у более 80 000 пациентов[14]



СИЛА

МОЩНОЕ СНИЖЕНИЕ ХС-ЛПНП [1,2]
более 50%

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

ДОКАЗАННОЕ СНИЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РИСКОВ [3-11]
для широкого круга пациентов

УВЕРЕННОСТЬ

ИЗУЧЕННЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ [12-13]
опыт, которому можно доверять

Литература: 1. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. Drugs 2001;61(12):1835-81. **2.** Wiezbicki AS. Atorvastatin. Exp Opin Pharmacother 2001;2(5):819-30. **3.** Sever PS, Dahlof 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;364:685-96. **5.** Cannon CP, Braunwald E, McCabe C, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495-504. **6.** Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285(13):1711-18. **7.** P. Amarenco, J. Bogousslavsky, A. Callahan, et al. High-Dose Atorvastatine after Stroke or Transient Ischemic Attack.The New England Journal of Medicine. 2006; 10:549-559. **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, Papgeorgiou 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 2006;97:61-67. **14.** CISCRP (Center for Information on Clinical Research Participation): http://www.ciscrp.org. How to Find Clinical Trial Results. Доступно по ссылке http://www.ciscrp.org/patient/medheroes/newsletters/apr09/MH0409_p3.pdf от 12.11.2013

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:** предотвращение сердечно-сосудистых заболеваний. Для взрослых пациентов без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как возраст, табакокурение, артериальная гипертензия, низкий уровень ЛПВП или наличие ранней ишемической болезни сердца в семейном анамнезе, Липримар® показан для: снижения риска возникновения инфаркта миокарда; снижения риска возникновения инсульта; снижения риска проведения процедур реваскуляризации и стенокардии. Для пациентов с сахарным диабетом II типа и без клинически выраженной ишемической болезни сердца, но с несколькими факторами риска развития ишемической болезни сердца, такими как ретинопатия, альбуминурия, табакокурение или артериальная гипертензия, препарат Липримар® показан для: снижения риска возникновения инфаркта миокарда; снижения риска возникновения инсульта. Для пациентов с клинически выраженной ишемической болезнью сердца Липримар® показан для: снижения риска возникновения нелетального инфаркта миокарда; снижения риска возникновения летального и нелетального инсульта; снижения риска проведения процедур реваскуляризации; снижения риска госпитализации в связи с застойной сердечной недостаточностью; снижения риска возникновения стенокардии. **Гиперлипидемия.** Как дополнение к диете, чтобы снизить повышенные уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина ЛПВП у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и сешанной дислипидемией (типы IIa и IIb по классификации Фредриксона). Как дополнение к диете для лечения пациентов с повышенными уровнями триглицеридов в сыворотке крови (тип IV по классификации Фредриксона). Для лечения пациентов с первичной дисбеталипопротеинемией (тип III по классификации Фредриксона), в случаях, когда соблюдение диеты недостаточно эффективно. Для снижения общего холестерина и холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией как дополнение к другим гиполипидемическим методам лечения (например аферез ЛПНП), или если такие методы лечения недоступны. Как дополнение к диете для снижения уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина В у мальчиков и девочек после начала менструаций в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, если после соответствующей диетотерапии результаты анализов такие: а) холестерин ЛПНП остается ≥190 мг/дл или б) холестерин ЛПНП ≥160 мг/дл и в семейном анамнезе наявны ранние сердечно-сосудистые заболевания или два или больше других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациента детского возраста. **Способ применения и дозы:** во время лечения пациентам необходимо придерживаться стандартной холестеринснижающей 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, повышение уровней сывороточных трансаминаз неизвестной этиологии, беременность, лактация. **Побочное действие:** наиболее часто наблюдались миалгия, диарея, тошнота, повышение уровня ферментов печени, назофарингит, артралгия, боль в конечностях, инфекции **мочевыводящих путей**. У детей чаще всего встречались инфекционные заболевания. **Часто наблюдали:** головную боль, запор, боль в горле и гортани, аллергические реакции, отклонение результатов функциональных проб печени, повышение активности креатинфосфокиназы крови. Более подробно – см. полную инструкцию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** при приёме Липримара® с циклоспорином, ниацином, фибратами, эритромицином, азольными антимикотиками , колхицином возрастает риск развития миопатии. Аторвастатин метабилизируется при помощи цитохрома Р 450 3А4. Одновременное применение с ингибиторами цитохрома CYP 3A4 (эритромицин/кларитромицин, ингибиторы протеаз, дилтиазема гидрохлорид, итраконазол, грейпфрутовый сок) может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Применение его с индукторами цитохрома Р 450 3А4 (рифампин, эфавиренз) может снизить концентрацию аторвастатина в крови. Аторвастатин может повысить уровни дигоксина, норетиндрона и этинэстрадиола. Взаимодействий при одновременном приеме с варфарином не выявлено. Следует избегать одновременного применения аторвастатина с циклоспорином, ингибиторами протеаз ВИЧ (типранавир+ритонавир), с ингибитором протеазы вируса гепатита С (телапревир). С ингибиторами протеаз ВИЧ (лопинавир+ритонавир) применять с осторожностью и в наименьшей дозе. С кларитромицином, интраконазолом, ингибиторами протеаз ВИЧ (саквинавир+ритонавир, дарунавир+ритонавир, фосампренавир, фосампренавир+ритонавир) дозу аторвастатина не превышать 20 мг в сутки. С ингибитором протеазы ВИЧ (нелфинавир) и ингибитором протеаз вируса гепатита С (боцепревир) дозу аторвастатина не превышать 40 мг в сутки. Более подробно – см. полную инструкцию. **Особенности применения:** до начала и в период лечения необходимо контролировать показатели функции печени. В случае серьезного поражения печени с клиническими симптомами и/ или гипербилирубинемией или желтухой во время лечения препаратом Липримар немедленно прекратить лечение. Применять с осторожностью у пациентов, страдающих алкоголизмом и/или имеющих заболевания печени в анамнезе. Лечение следует прекратить при значительном повышении уровней креатинфосфокиназы (КФК), диагнозе или подозрении на миопатию, или при наличии фактора риска развития почечной недостаточности из-за рабдомиолиза. Более подробно – см. полную инструкцию. **Фармакологические свойства:** препараты, снижающие уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Ингибитор ГМГ- КоА-редуктазы. Более подробно – см. полную инструкцию. **Условия отпуска:** По рецепту.

ХС-ЛПНП холестерин липопротеидов низкой плотности.
Перед применением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов.
Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику.
Регистрационное свидетельство в Украине: № UA/2377/01/04 , UA/2377/01/01, UA/2377/01/02, UA/2377/01/03 от 27.06.2014, Приказ МЗ Украины № 484 от 30.05.2016 г.

За дополнительной информацией обращайтесь
в Представительство «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине,
03680, г. Киев, ул. Амосова, 12, 12-й этаж. Тел.: (044) 391-60-50.

WUKLIP0217107

Липримар®
Аторвастатин кальций
Сила. Доказательство. Уверенность