

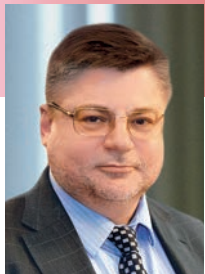


Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія

№ 4 (53)
вересень 2017 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639



Член-корреспондент
НАМН України
Александр Пархоменко

**Статини при остром
коронарном тромбозе:
вторичная профилактика
или экстренная помощь?**

Читайте на сторінці **18**



Доктор медицинских наук,
профессор
Максим Соколов

**О состоянии
интервенционной
кардиологии:
«Давайте больше
говорить об успехах»**

Читайте на сторінці **23**



Доктор медицинских наук,
профессор
Олег Чабан

**Как построить
с пациентом партнерские
отношения и обеспечить
приверженность к лечению?
Советы эксперта**

Читайте на сторінці **21**



Доктор медицинских наук,
профессор
Елена Несукай

**Цитопротекторная
антиангинальная терапия
в лечении ишемической
болезни сердца**

Читайте на сторінці **40**



Доктор медицинских наук,
профессор
Олег Яременко

**Проблема реактивации
вирусного гепатита В
при лечении больных
ревматологического
профиля**

Читайте на сторінці **26**

МІДРОНАТ[®]

Мельдоний

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

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

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

Для серця, мозку та судин!



Інформація про лікарський засіб Мідронат[®].

Склад Мідронат[®]: діюча речовина: мельдоній.

Склад Мідронат[®] GX: діюча речовина: мельдоній фосфат.

Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Код АТХ C01E B22. Показання. У комплексній терапії у наступних випадках:

захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA І-ІІІ функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. Протипоказання. Підвищена чутливість до мельдонію та/або до будь-якої допоміжної речовини препарату; підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлинах); тяжка печінкова та/або ниркова недостатність (немає достатніх даних про безпеку застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. «АС «Гріндекс», Латвія. Заявник. АТ «Гріндекс», Латвія. Мідронат[®] Розчин для ін'єкцій. Виробник ХБМ Фарма с.р.о. (всі стадії виробничого процесу, крім випуску серії), Словаччина АТ «Гріндекс» (виробник, який відповідає за випуск серії, виключаючи контроль серії/ випробування). Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування Мідронат[®] та Мідронат[®] GX.

* Інструкції для медичного застосування Мідронат[®] та Мідронат[®] GX.

Р.П. Мідронат[®] Розчин для ін'єкцій — UA/3419/01/01 від 24.07.2015 до 24.07.2020. Р.П. Мідронат[®] Капсули тверді по 250 мг №40 — UA/3419/02/01 від 04.08.2015 до 04.08.2020. Р.П. Мідронат[®] Капсули тверді по 500 мг №60 — UA/3419/02/02 від 15.07.2015 до 15.07.2020. Р.П. Мідронат[®] GX таблетки по 500 мг №60 — UA/10815/01/01 від 25.06.2015 до 25.06.2020. Інформація призначена для поширення на спеціалізованих конгресах, конференціях, симпозиумах, семінарах для професіоналів охорони здоров'я. Перед застосуванням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування Мідронат[®] та Мідронат[®] GX і проконсультуватися з лікарем. Затверджено до друку 06.2017.

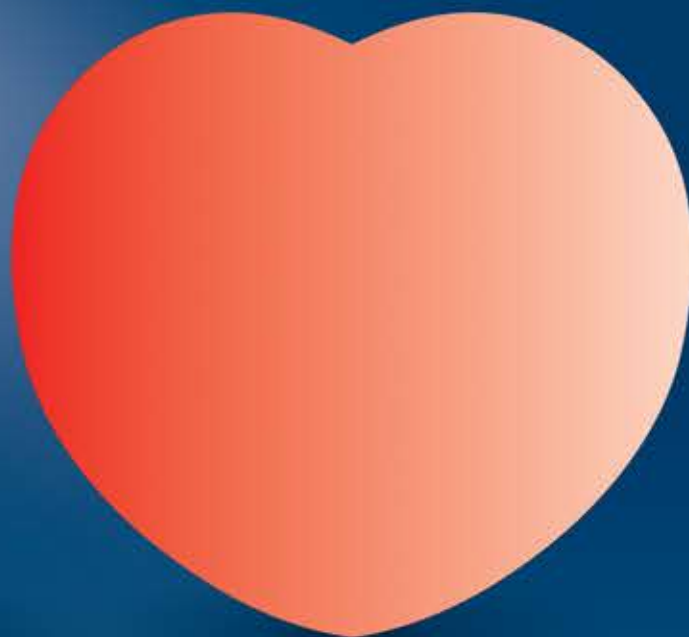
Grndex

Здоров'я. Традиції. Якість



Представителство «АС «Гріндекс»:
Україна, 03040, м. Київ,
вул. Красилівська, 11, офіс 3.
Телефон: +38 (044) 498-42-34,
Факс: +38 (044) 498-42-30,
E-mail: grindeks@ukr.net

Я



КАРДИОМАГНИЛ

Выбор, подсказанный сердцем



- Первичная и вторичная профилактика тромбообразования¹
- Дозировка соответствует рекомендациям ESC² и АНА³
- Производится в Германии⁴

Действующее вещество: кислота ацетилсалициловая. **Лекарственная форма:** табл., п/пленочной оболочкой, содержит 75 мг кислоты ацетилсалициловой. **Фармакотерапевтическая группа.** Антитромботические средства. Код АТХ B01A C06. **Фармакологические свойства.** Ацетилсалициловая кислота является анальгетическим, противовоспалительным, жаропонижающим и антиагрегантным средством. **Показания.** Острая и хроническая ишемическая болезнь сердца, профилактика повторного тромбообразования, первичная профилактика тромбозов, сердечно-сосудистых заболеваний, таких как острый коронарный синдром у пациентов в возрасте от 50 лет, у которых имеются факторы риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к компонентам препарата, астма, вызванная применением салицилатов или НПВП в анамнезе, острые перитические язвы, геморрагический диатез, почечная, печеночная и сердечная недостаточность тяжелой степени, комбинация с метотрексатом. **Побочные реакции.** Желудоч-

но-кишечные нарушения: частые проявления и симптомы диспепсии, боль в эпигастриальной области и абдоминальная боль. Вследствие антиагрегантного действия на тромбоциты ацетилсалициловая кислота может ассоциироваться с риском кровотечений, увеличением времени кровотечения. Реакции повышенной чувствительности включая астматическое состояние, кожные реакции легкой или средней степени, а также со стороны респираторного тракта, желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, включая такие симптомы, как крапивница, отек, зуд, ринит, заложенность носа, сердечно-дыхательная недостаточность и очень редко — тяжелые реакции, включая анафилактический шок. **Категория отпуска.** Без рецепта — 30 таблеток, по рецепту — 100 таблеток. **Р. с. МЗ Украины:** UA/10141/01/01 от 15.01.2015 №11. **Производитель:** Takeda GmbH, место производства Орангенбург. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализирован-

ных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в ООО «Тakeda Украина» по тел.: (044) 390 0909. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кардиомагнил. 2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2013;34(38):2949–3003. 3. Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Older Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2013;128. 4. Регистрационное свидетельство на лекарственный препарат UA/10141/01/01 от 15.01.2015 №11. АНА (American Heart Association) — Американская ассоциация сердца, ESC (European Society of Cardiology) — Европейское общество кардиологов. ООО «Тakeda Украина»: 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 11 тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Ацетилсалициловая кислота в профилактике сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с сахарным диабетом: доза и форма имеют значение

Распространенность сахарного диабета (СД) приобретает характер неинфекционной пандемии, тем самым бросая вызов специалистам национальных систем здравоохранения всех направлений. В кардиологии СД рассматривается как эквивалент сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), поскольку риск развития макрососудистых осложнений у лиц с СД без диагноза ишемической болезни сердца (ИБС) сопоставим с таковым у лиц, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Большинство людей с диабетом умирает не от декомпенсации метаболических расстройств, а от инфарктов и инсультов, которые развиваются чаще и протекают тяжелее, чем у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. СД 2 типа примерно вдвое увеличивает риск сердечно-сосудистых событий у мужчин и в 3 раза – у женщин, а при сочетании с артериальной гипертензией угроза потенциально фатальных инфарктов и инсультов возрастает в 4 раза по сравнению с популяцией без диабета [1].

С точки зрения выбора стратегии профилактики популяция СД условно делится на лиц с диабетом без диагностированного ССЗ (но, как правило, с набором факторов риска) и лиц с диабетом и установленным атеросклеротическим заболеванием – ИБС, цереброваскулярным заболеванием или заболеванием периферических артерий. Соответственно, речь идет о первичной или вторичной профилактике. Отдельную категорию вторичной профилактики составляют пациенты, перенесшие атеротромботические события – инфаркты или мозговые инсульты.

Оба типа диабета сопровождаются дисфункцией эндотелия и повышением риска тромбообразования, поэтому назначение антитромбоцитарных препаратов для постоянного приема является важным компонентом терапии. Низкие (кардиологические) дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) давно стали стандартом профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с хроническими и острыми формами ИБС, а также с цереброваскулярными заболеваниями. Важная медико-социальная роль АСК на популяционном уровне объясняется повсеместной доступностью, отсутствием необходимости в специфических дорогостоящих методах скрининга эффективности и безопасности, массовостью назначений врачами первичного звена. Рассмотрим современные экспертные рекомендации по применению АСК в целях профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с диабетом.

АСК в рекомендациях

В последних европейских рекомендациях по профилактике ССЗ [2] к категории очень высокого риска отнесены пациенты с любым типом СД при наличии поражения органов-мишеней (например, протеинурии) или дополнительного существенного фактора риска (курение, выраженная гиперхолестеринемия или выраженная артериальная гипертензия). Остальные пациенты с СД (за исключением молодых лиц с СД 1 типа без дополнительных факторов риска) отнесены к категории высокого риска. Это означает, что пациента с СД, по какому бы поводу он не обратился к семейному врачу или кардиологу, нельзя отпустить без оценки всех факторов риска и профилактических назначений. У него не только следует добиваться контроля над гликемией путем модификации образа жизни и применения сахароснижающих средств, но и рассмотреть назначение гиполлипидемической терапии (статинов) и антитромбоцитарной терапии при наличии соответствующих показаний. К таким показаниям в первую очередь относятся диагноз любой формы ИБС, перенесенный ИМ или мозговой инсульт.

Роль АСК во вторичной профилактике не подлежит сомнению. Метаанализ Antiplatelet Trialists' Collaboration продемонстрировал отчетливый положительный эффект антитромботической терапии, преимущественно кардиологических доз АСК –

снижение на 25% риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД и клинически подтвержденными ИБС, цереброваскулярной патологией или любой другой формой атеротромбоза [3].

Согласно данным анализа 40 тыс. участников двух крупнейших исследований антитромбоцитарной терапии при инсульте в острой фазе церебральной ишемии АСК снижала риск новых сосудистых событий в течение первых 2-4 нед, предотвращая 4 повторных инсульта и 5 смертей от сосудистых причин на 1000 пролеченных пациентов [4].

АСК является первым препаратом, который дают пациентам с подозрением на острый ИМ, и базовым антиагрегантом в составе двойной антитромбоцитарной терапии у постинфарктных пациентов, независимо от того, какая стратегия лечения применялась – инвазивная или консервативная.

Вместе с тем у лиц без установленного диагноза ССЗ прием АСК с целью первичной профилактики европейские эксперты не рекомендуют в связи с присущим всем антиагрегантам риском кровотечений, который может перевешивать пользу [2].

В сентябре 2017 года заканчивается период наблюдения пациентов в рандомизированном двойном слепом исследовании ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes), цель которого заключается в изучении эффектов АСК и омега-3 жирных кислот у лиц с СД 1 и 2 типов без диагноза ССЗ. Пациентов рандомизировали к приему низкой дозы АСК или плацебо, а также омега-3 жирных кислот или плацебо. Первичная комбинированная конечная точка – нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть [5]. В отличие от предыдущих исследований ASCEND имеет достаточную статистическую мощность для оценки эффективности АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий.

Несмотря на пробелы в доказательной базе, американские рекомендации менее консервативны и шире трактуют возможности АСК в первичной профилактике у лиц с диабетом.

В обновленных стандартах помощи при диабете Американская диабетическая ассоциация (ADA, 2016) рекомендует назначать АСК в дозах 75-162 мг в сутки с целью первичной профилактики лицам с СД 1 или 2 типа, у которых 10-летний риск сердечно-сосудистых событий превышает 10% [6]. В эту категорию входит большинство мужчин и женщин с диабетом в возрасте 50 лет и старше, у которых есть хотя бы один дополнительный большой фактор риска (раннее развитие ССЗ в семейном анамнезе, курение, наличие артериальной гипертензии, дислипидемии или альбуминурии) при исключении повышенного риска кровотечений. В предыдущей версии стандартов [7] эта рекомендация касалась женщин в возрасте старше 60 лет, однако новые исследования показывают,

что риск атеросклеротического ССЗ и инсульта у женщин с СД в возрасте старше 50 лет как минимум эквивалентен таковому у мужчин, а возможно, даже выше.

Лица с СД в возрасте моложе 50 лет, но со множественными факторами риска ССЗ, такими как ожирение и артериальная гипертензия (или с 10-летним риском сердечно-сосудистых событий 5-10%), также могут получить пользу от регулярного приема АСК.

Обновленный консенсус ADA/АНА (2015) по профилактике ССЗ у пациентов с СД 2 типа также рекомендует рассмотреть прием АСК в дозе от 75 до 162 мг в сутки при 10-летнем риске сердечно-сосудистых событий $\geq 10\%$ [8].

Этот риск оценивается по популяционным шкалам, которые утверждаются для отдельных регионов (например, шкала SCORE для Европы). Исходными данными являются возраст пациента, статус курения, артериальное давление и уровень холестерина. Результатом оценки по SCORE является 10-летний риск наступления любого первого фатального события – ИМ, мозгового инсульта, разрыва аневризмы аорты или других, связанных с атеросклерозом.

Напомним, что пациенты с любой формой ИБС, цереброваскулярной патологией или облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей автоматически относятся к категории очень высокого риска развития неблагоприятных событий в ближайшие годы и не нуждаются в оценке по SCORE. Таким пациентам АСК однозначно показана для снижения риска, и в этом европейские и американские экспертные общества единогласны.

Особенности антиагрегантного эффекта АСК у лиц с СД

К сожалению, СД не только в разы повышает риск возникновения сердечно-сосудистых катастроф, но и препятствует развитию полного антиагрегантного эффекта низких доз АСК. Как известно, АСК угнетает агрегацию тромбоцитов путем необратимого ацетилирования и инактивации фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Это делает невозможным синтез из арахидоновой кислоты простагландинов и тромбоксана B_2 , активирующего тромбоциты. При СД наблюдается ускоренный ресинтез изоферментов ЦОГ мегакариоцитов и тромбоцитов, в результате чего активность ЦОГ-1 в 24-часовых интервалах между приемами доз АСК может восстанавливаться в достаточной степени, чтобы существенно ослабить ее антиагрегантный эффект [9].

Недавно опубликованные результаты субанализа исследования AVOCADO демонстрируют, что доза 150 мг 1 раз в сутки предотвращает быструю реактивацию тромбоцитов у пациентов с СД 2 типа [10]. В это проспективное рандомизированное открытое исследование включили 304 пациента с СД 2 типа, которые исходно принимали стандартную дозу 75 мг АСК. Реактивность тромбоцитов определяли на гематологическом анализаторе PFA-100®, аналитическими тест-системами VerifyNow® Aspirin Assay, а также по уровню тромбоксана B_2 в плазме крови (sTXB₂) и 11-дегидротромбоксана B_2 в моче (u11dhTXB₂). Пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов, определенной по коллаген/адреналин-индуцированному времени закрытия

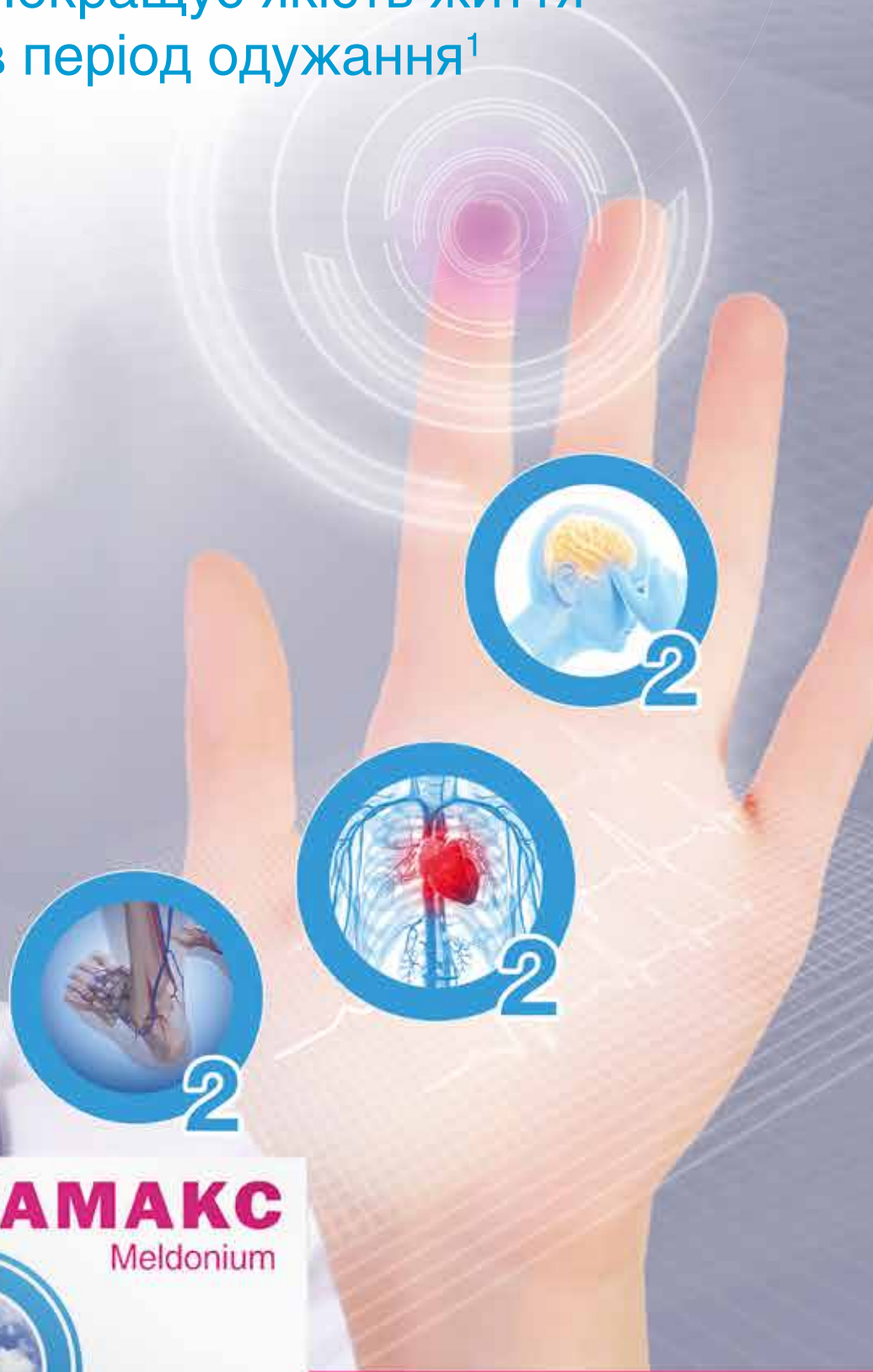
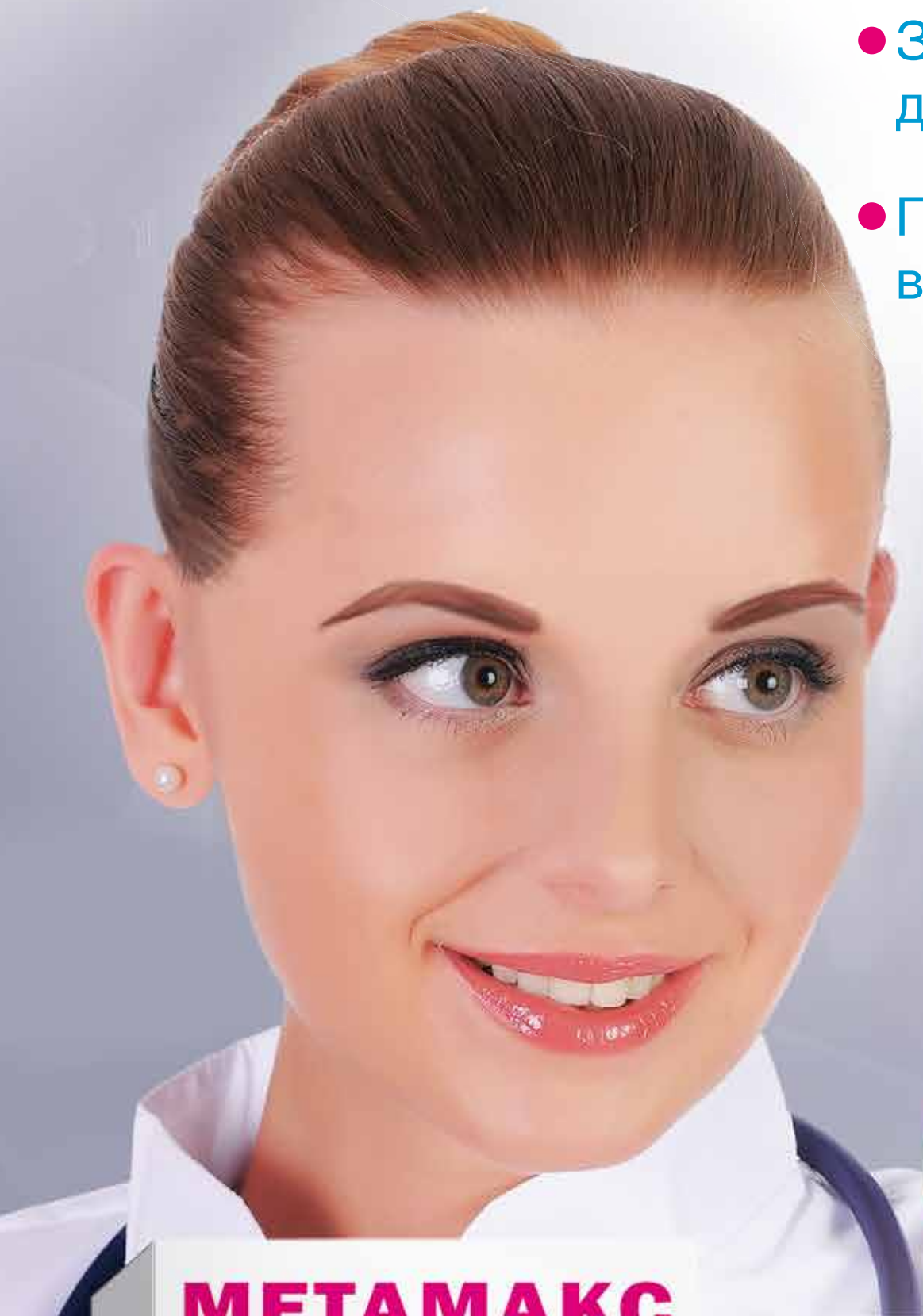
Продолжение на стр. 13.

МЕТАМАКС

(МЕТАМАХ)

Мельдоній

- Оптимізує споживання кисню¹
- Збільшує толерантність до фізичного навантаження¹
- Покращує якість життя в період одужання¹



Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату (мельдонію) – 100 мг.
Капсули. 1 капсула містить 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату (мельдонію) – 250 мг.

¹Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Метамакс.

Показання. У комплексній терапії таких захворювань: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I–III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. Гемофтальм і крововиливи у сітківку, тромбоз центральної вени сітківки та її гілок, ретинопатії. Знижена працездатність, фізичне перевантаження. Абстинентний синдром при хронічному алкоголізмі. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до мельдонію та/або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; підвищення внутрішньочерепного тиску; органічні ураження центральної нервової системи; тяжкі порушення функції печінки та/або нирок, тяжка печінкова та/або ниркова недостатність. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньовенно або внутрішньо. Захворювання серця та судинної системи; порушення мозкового кровообігу. Доза становить 500–1000 мг (5–10 мл) на добу. Максимальна добова доза становить 1000 мг. Тривалість курсу лікування 4–6 тижнів. Курс лікування можливо повторити 2–3 рази на рік. **Побічні реакції.** Алергічні реакції, підвищена чутливість, включаючи алергічний дерматит. Головні болі, парестезії, тремор. Серцебиття, тахікардія, фібриляція передсердь, аритмія. Підвищення/зниження артеріального тиску. Втрата апетиту, нудота, блювання, метеоризм та інші. Упаковка. По 5 мл в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки в пачці. По 10 капсул у контурній чарунковій упаковці; по 4 контурні чарункові упаковки в пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. п. № UA/3572/02/01, № UA/3572/01/01. Наказ МОЗ України № 687 від 21.10.2015 р., № 661 від 09.10.2015 р.

Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Метамакс.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

Гендерні аспекти серцево-судинних захворювань та міждисциплінарний погляд на роль метаболічної терапії

Частим ускладненням неконтрольованої артеріальної гіпертензії (АГ), що призводить до неврологічних, психоемоційних і когнітивних порушень, є гіпертензивна енцефалопатія. Раннє лікування АГ із застосуванням сучасних антигіпертензивних засобів у поєднанні з препаратами, дія яких спрямована на поліпшення кровопостачання та метаболізму мозку, здатне запобігти розвитку енцефалопатії чи сповільнити темп її прогресування й підвищити якість життя пацієнтів. Однак доказів на користь такого поєднання наразі поки що недостатньо. Тому заслуговують на увагу дослідження українських учених, які відкривають нові сфери застосування метаболічної терапії.

Одна з таких робіт, виконана на кафедрі кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), стала темою сьогодиншнього інтерв'ю. Про передумови проведення дослідження та його результати розповідає доцент кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Ірина Володимирівна Давидова.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є провідною причиною смерті як чоловіків, так і жінок. Чому саме гіпертензія в жінок стала об'єктом Вашого дослідження?

— Гендерні особливості АГ — поки що мало вивчена сфера; лише тепер ми стаємо на шлях, коли лікар лікуватиме жінку з АГ інакше, ніж чоловіка: враховуючи стан її менструальної функції, вік, супутні захворювання, метаболічні порушення. На сьогодні не викликає сумнівів тісний взаємозв'язок функціонування серцево-судинної та статеві систем. У репродуктивному віці жінок надійно захищають від ССЗ естрогени, проте цей захист зникає після настання менопаузи. Майже третину свого життя жінка живе в умовах «синдрому дефіциту естрогенів», і, на жаль, без негативних наслідків для здоров'я цей період переживають лише 10% представниць прекрасної статі. Зниження рівня статевих гормонів призводить до змін у психоемоційній сфері, сприяє розвитку остеопорозу, ожиріння, АГ та ССЗ. Ризик смерті від них серед жінок у 5 разів вище, ніж ризик смерті від раку молочної залози. Якщо в пременопаузі серед жінок частота АГ становить 8,2%, то в постменопаузі — 52,4%. Відносний ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) у жінок у постменопаузі приблизно у 2,7 рази вищий, аніж у жінок того самого віку, але зі збереженою функцією яєчників.

Отож проблема постменопаузальної гіпертензії та вибору адекватної терапії для запобігання її ускладненням у цей період життя жінки залишається вкрай актуальною й потребує міждисциплінарного підходу із залученням різних фахівців — кардіологів, терапевтів, сімейних лікарів, гінекологів, неврологів.

У чому полягала мета дослідження та які методи Ви використовували?

— Ми провели відкрите клінічне дослідження, мета якого полягала у вивченні та оцінюванні впливу антигіпертензивної терапії із застосуванням препарату Метамакс (діюча речовина — мельдоній, виробник — фармацевтична фірма «Дарниця») на показники добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) і клінічний перебіг дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ) на тлі АГ у поєднанні з ІХС у жінок постменопаузального віку.

У дослідження включили 60 пацієнток віком від 49 до 75 років. Усі хворі страждали на м'яку чи помірну есенціальну гіпертензію в поєднанні з ІХС і ДЕ 1-2 ступеня. У хворих домінували суб'єктивні розлади у вигляді головного болю чи тяжкості в голові, запаморочення, підвищеної стомлюваності, зниження уваги, нестійкості при ходьбі, порушення сну. Під час нейропсихологічного тестування виявлялися помірні когнітивні порушення лобно-підкоркового характеру, як-от порушення пам'яті, пізнавальної активності. У частини жінок на першому плані були невроподібні

розлади, здебільшого астенічний синдром. У переважної більшості хворих страдала професійна та соціальна адаптація, значно знижувалася їхня працездатність.

Хворих методом випадкової вибірки розподілили на дві групи по 30 осіб. В обох групах було призначено базову терапію в повному обсязі згідно з чинною настановою «Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах» (2012). Хворим другої групи додатково до основного лікування було призначено препарат Метамакс у дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 2 міс.

Контроль ефективності лікування здійснювали на підставі аналізу динаміки клінічних проявів захворювання та результатів ДМАТ. На кожному візиті відзначали суб'єктивну переносимість призначеної терапії, реєстрували електрокардіограму, проводили психологічне тестування за допомогою опитувальника «Якість життя хворих на АГ», фіксували динаміку нападів стенокардії.

Чим був обґрунтований вибір засобу метаболічної терапії?

— Включення мельдонію в курс терапії пацієнток із коморбідною патологією — гіпертензивною енцефалопатією на тлі АГ та ІХС, патогенетично обґрунтоване його здатністю оптимізувати метаболізм тканин в умовах ішемії в різних органах, насамперед у міокарді та головному мозку. Глибоке розуміння механізмів дії мельдонію — основа успішного застосування цього препарату для лікування хворих, які страждають від порушення кровопостачання будь-яких тканин.

Мельдоній є інгібітором ферменту гамма-бутиробетатінгідроксилази, яка каталізує синтез карнітину з гамма-бутиробетатіну (ГББ) у функціонально активних клітинах організму людини, таких як скелетні м'язи та міокард. Фізіологічна роль L-карнітину полягає у транспортуванні довголанцюгових жирних кислот (ЖК) із цитозолу клітини всередину мітохондрій, де вони, підлягаючи окисленню, стають основним джерелом для синтезу аденозинтрифосфору (АТФ).

Отже, у фізіологічних умовах L-карнітин задіяний у забезпечення клітин енергією. Особливо важливим цей механізм є для кардіоміоцитів, які отримують близько 80% енергії із ЖК. Проте в умовах ішемії інтенсивне окислення ЖК стає не вигідним і навіть небезпечним з точки зору виживання клітин. Накопичення недоокислених похідних ЖК і карнітину, таких як ацилкарнітин, ацил-КоА, призводить до гальмування транспорту вже синтезованих молекул АТФ із мітохондрій у цитозоль і до іміції споживання енергії — міофіламентів, іонних насосів тощо. Крім того, недоокислені продукти самі здатні пошкоджувати мітохондріальні та цитоплазматичні мембрани і наближає загибель клітин.

Мельдоній, пригнічуючи ГББ-гідроксилазу в кардіоміоцитах, створює дефіцит карнітину, обмежуючи карнітинзалежне транспортування ЖК у мітохондрії та перешкоджаючи блокаді транспорту молекул АТФ. Так мельдоній оптимізує процеси синтезу й транспортування АТФ, підвищуючи

поріг чутливості міокарда до ішемії. Звідси велика кількість досліджень застосування мельдонію в лікуванні пацієнтів із різними клінічними формами ІХС, які демонструють позитивний вплив препарату на параметри гемодинаміки, толерантність до фізичних навантажень та якість життя.

Що ж до застосування мельдонію при цереброваскулярних захворюваннях, то творець цієї унікальної молекули — І.В. Калвінш іще 1991 року висунув іншу гіпотезу, котра пояснює терапевтичні ефекти препарату. Як відомо, мозок практично не використовує ЖК як енергетичний субстрат. При ішемії нервової тканини важливого значення набуває друга група біохімічних властивостей мельдонію, опосередкована підвищенням концентрації ГББ у результаті того, що він вибуває з реакції синтезу карнітину. Деякі ефіри ГББ, що утворюються при його надлишку, є потужними агоністами ацетилхолінових рецепторів. Стимуляцією останніх пояснюються позитивні ефекти мельдонію щодо регуляції судинного тонуусу й функцій центральної нервової системи (ЦНС). Впливаючи як активатор на рецептори ацетилхоліну, мельдоній здатний покращувати мозковий кровообіг і нейропластичні властивості мозку.

Крім того, метаболіти ГББ взаємодіють із мускариновими рецепторами клітин судинного ендотелію, ініціюючи сигнальні шляхи, що ведуть до синтезу універсального вазодилатора — оксиду азоту (NO). Цим механізмом пояснюються такі системні ефекти мельдонію, як зменшення периферичного судинного опору, усунення спричинених норадреналіном або ангіотензином спазмів кровоносних судин, гальмування агрегації тромбоцитів і збільшення еластичності мембран еритроцитів. Вважається, що саме ці механізми лежать в основі покращення мозкової мікроциркуляції, когнітивних та інших функцій ЦНС.

Отже, признаючи мельдоній додатково до антигіпертензивної терапії нашим пацієнткам, ми очікували виявити та оцінити комплексний вплив цього препарату на перебіг як серцево-судинної патології, так і неврологічних розладів.

Чи підтвердилися ці механістичні розрахунки клінічними результатами?

— Після двомісячного курсу лікування в обох групах відзначався позитивний клінічний ефект у вигляді поліпшення самопочуття хворих, нормалізації сну, емоційної стабільності, зменшення слабкості, головного болю, запаморочення, болю в ділянці серця. Але в групі пацієнтів, які разом з антигіпертензивною терапією приймали Метамакс (друга група), позитивна динаміка клінічного перебігу ДЕ та, відповідно, поліпшення якості життя, відзначалися в більшому відсотку випадків. Так, головний біль зник у 63% пацієнтів другої групи та у 47% учасників першої групи, запаморочення — у 57 та 38% відповідно.

За результатами ДМАТ відзначено достовірне зниження систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) протягом доби, в денні та нічні години в обох групах. Цікаво, що більш виразну динаміку АТ спостерігали у хворих другої групи, що, ймовірно, зумовлено впливом Метамаксу на ЦНС. Ці результати цілком узгоджуються з механізмом дії препарату (за рахунок активації ацетилхолінових рецепторів) та описані іншими дослідниками.



І.В. Давидова

Після завершення лікування кількість осіб з оптимальним ступенем зниження АТ (профіль «dippers») збільшилася з 50 до 76,7% у першій групі та з 50 до 86,8% у другій групі.

Одночасно відбулося виразне зниження показника величини та швидкості ранкового підвищення рівня АТ, особливо в групі хворих, які приймали Метамакс. Відомо, що в частини хворих на есенціальну гіпертензію в години рано-вранці спостерігається підвищення рівня АТ, що зумовлено циркадною активацією симпатoadrenalової системи. Важливо, що проведена антигіпертензивна терапія із застосуванням препарату, який поліпшує метаболізм та енергозабезпечення тканин, іще більшою мірою нівелювала підвищення АТ у ранковий час. Це свідчить про ефективність лікування стосовно запобігання ураженню органів-мішеней і потенційно може впливати на частоту розвитку серцево-судинних катастроф.

Під впливом терапії мельдонієм у пацієнток спостерігали зменшення кількості нападів стенокардії в середньому з 5,9 до 2,5 на тиждень; відповідно, майже у 2 рази зменшилася потреба в прийомі нітрогліцерину. До початку терапії в 66,7% пацієнток відзначали виразну клінічну симптоматику стенокардії напруги ІІ функціонального класу (ФК) за NYHA, до завершення лікування у 22,5% пацієнток ФК стенокардії знизився з ІІ до І ФК, а в 6,7% — до І ФК.

Отже, метаболічна терапія справді сприяє зростанню ефективності антигіпертензивних засобів і зменшенню симптоматики як ІХС, так і ДЕ?

— Насамкінець зазначу: наше дослідження продемонструвало, що застосування препарату, здатного включитися в систему захисту серця та мозку від ішемії й окислювального стресу, додатково до антигіпертензивної терапії справді є перспективним напрямом лікування жінок із постменопаузальною АГ, ІХС та цереброваскулярними захворюваннями. Використання мельдонію (Метамакс) у комбінації зі стандартною терапією справляло клінічно відчутний і статистично значущий вплив на результати лікування як АГ і гіпертензивної енцефалопатії, так і коморбідної ІХС, що можна пояснити багатовекторними механізмами дії препарату.

Наостанок хочу додати, що терапія Метамаксом добре переносилася: в жодній учасниці дослідження не спостерігали побічних реакцій, не виникло необхідності відмінити терапію. Більшість пацієнток відзначили поліпшення загального самопочуття, зменшення загального дискомфорту, слабкості й стомлюваності. Підвищення якості життя робить таких хворих більш прихильними до базисної терапії ССЗ і покращує її результати.

Підготував Дмитро Молчанов



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 генезу) 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 Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. З боку кістково-м'язової системи: міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині, шиї, слабкість м'язів, міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендонопатія. Загальні порушення: нездужання, пірексія, астения, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність, пропасниця. Лабораторні показники: відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинінази в крові, наявність лейкоцитів у сечі. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ, спричинює виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинок ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин знижує концентрації ЗХС (30-46%), ХС ЛПНЩ (41-61%), аполіпопротеїну В (34-50%) та ТГ (14-33%), спричиняючи варіабельне підвищення ХС ЛПВЩ та аполіпопротеїну А. Крім впливу на ліпиди 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 ГМГ-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 циклоспору; 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. Астения. 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 креатинінази. Також можливе підвищення рівнів НbАтс. **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 у упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація** міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

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

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



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

Эффективная статинотерапия у пациентов высокого риска: от промежуточных доз для длительного приема до интенсивной терапии в острых ситуациях

8-9 июня в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция Украинской ассоциации по неотложной кардиологии «Международные стандарты неотложной помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями: практические аспекты внедрения в Украине».



В ходе конференции с докладом «Реперфузионные повреждения миокарда у больных с ишемической болезнью сердца после перкутанных коронарных вмешательств и возможности их уменьшения» выступил **руководитель отдела инфаркта миокарда и восстановительного лечения ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Валентин Александрович Шумаков.**

Современные технологии, применяемые при оказании помощи пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС), — как фармакологические, так и интервенционные — предоставляют возможности, о которых и не мечтали кардиологи, стоявшие у истоков учения об инфаркте миокарда (ИМ). Однако медицинская наука и практика движутся вперед и результаты, получаемые при проведении реперфузии миокарда, уже не в полной мере удовлетворяют врачей. Как всегда бывает в таких случаях, у медали оказалась вторая сторона, и эйфория, вызванная возможностями спасения миокарда при своевременной реперфузии, сменилась озабоченностью по поводу осложнений, которые достаточно часто сопровождают эту процедуру. Как выяснилось, открытие сосуда, направленное на предотвращение полного некроза миокарда в зоне ишемии, может спровоцировать еще большее повреждение миокарда и обусловить развитие осложнений, одним из которых является перипроцедурный ИМ.

Одним из механизмов, объясняющих возможность реперфузионных осложнений, является развитие эндотелиального и мышечного отека на фоне ишемии миокарда. Отек эндотелиоцитов и кардиомиоцитов развивается одновременно, что приводит к сдавлению сосуда по двум направлениям — изнутри и снаружи. При восстановлении кровотока и поступлении крови в инфаркт-зависимый сосуд под большим давлением нарушается микроциркуляция в области ишемии и в неповрежденных участках миокарда. Вследствие этого перестают функционировать не только некротизированные, но и вполне жизнеспособные участки сердечной мышцы. Среди механизмов развития перипроцедурного ИМ следует также выделить феномен по-теflow, дистальную микроэмболизацию компонентами бляшек, связанную с нестабильностью покрышки бляшки, и повышенный воспалительный статус. Микроэмболизация коронарных сосудов, подтвержденная ангиографически, увеличивает риск летального исхода после перкутанного коронарного вмешательства (ПКВ) в 5-7 раз (С. Evergaard et al., 2015). Таким образом, реперфузия миокарда в некоторых ситуациях напоминает тушение пожара керосином.

Известно, что ПКВ ассоциируются с повреждением кардиомиоцитов в 30% случаев — об этом свидетельствует увеличение уровня сердечных биомаркеров.

Тем не менее ПКВ спасают жизнь огромному количеству пациентов с ОКС и улучшают качество жизни больных со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС), следовательно, задача состоит в том, чтобы обеспечить жизнеспасающую процедуру адекватным сопровождением — протекторной терапией, направленной на защиту миокарда от реперфузионного повреждения. Помимо стратегии восстановления и поддержания кровотока в инфаркт-зависимом сосуде, которая включает в себя механические методы и медикаментозную терапию (антикоагулянты, антиагреганты), в настоящее время для защиты кардиомиоцитов при ПКВ используется комплексная фармакокардиопротекция с применением β -блокаторов (внутрикоронарное введение), ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Но, несмотря на ангиографический успех ПКВ и оптимальное лечение, направленное на предупреждение механических и тромботических осложнений, частота развития перипроцедурного ИМ остается высокой.

Активно изучаются сегодня возможности, связанные с другими препаратами, например глюкокортикоидами (ГК). В одном из экспериментальных исследований изучали эффективность метилпреднизолона в предупреждении реперфузионных повреждений миокарда в дозе 30 мг/кг. Оказалось, что метилпреднизолон, введенный как до, так и после микроэмболизации, способен значительно уменьшить зону ишемии при ОКС (A. Skyschally et al., 2004). Еще в одной экспериментальной работе на животных изучали влияние ГК на наличие и степень отека тканей миокарда при реперфузионном повреждении (оценивали по количественному содержанию в тканях воды, с помощью иммуногистохимического метода). Было показано, что высокие дозы ГК достоверно снижают содержание воды в миокарде в обеих группах, за счет чего уменьшался отек тканей миокарда (V. Fuster et al., 2015).

Профессор В.А. Шумаков рассказал о результатах работы, проведенной сотрудниками отдела инфаркта миокарда и восстановительного лечения ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, в результате которой был сформирован запатентованный протокол «Способ лечения реперфузионных осложнений сердечной мышцы при инфаркте миокарда». Его основная цель — снижение объема повреждения сердечной мышцы у больных ИМ путем последовательного внутрикоронарного и внутривенного введения метилпреднизолона во время первичного стентирования. Протокол предусматривает определение зоны повреждения сердечной мышцы при ИМ и инфаркт-зависимой артерии и последующее проведение коронарографии с одновременным струйным введением в артерию ГК в эффективной терапевтической дозе. При этом динамика миокардиального повреждения оценивается с помощью ядерно-магнитного резонанса.

Определенные надежды возлагались на возможности, связанные с применением аденозина. В клиническом исследовании AMISTAD-II изучалась роль аденозина в предупреждении реперфузионных повреждений миокарда. Однако это было единственное исследование, в котором отмечали положительную динамику после стентирования при назначении аденозина. В других подобных исследованиях с аденозином наблюдались только положительные изменения лабораторных показателей без влияния на клиническую картину и риск развития осложнений.

В настоящее время большое внимание уделяется возможностям терапии, направленной на снижение атеросклеротических и воспалительных процессов в стенке сосуда, что может обеспечить дополнительные преимущества для ближайших и отдаленных клинических исходов у пациентов, подвергающихся ПКВ.

Широкие перспективы в этом отношении демонстрируют статины, которые оказывают не только гиполипидемический, но и множество других, плеiotропных эффектов: улучшение эндотелиальной функции, подавление воспалительных реакций, повышение биодоступности оксида азота с присущими ему антиоксидантными свойствами, стабилизация атеросклеротических бляшек. Клинические и фундаментальные научные исследования показали, что статины могут обеспечить благоприятное воздействие без значимого снижения уровней липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов. Плеiotропные эффекты статинов могут развиваться сразу же после однократной нагрузочной дозы статина и приводят к улучшению коронарной микроциркуляции и функции эндотелия с уменьшением тромбоэмболических событий и, как следствие, к защите миокарда от процедурного ишемического повреждения, что улучшает клинические ранние и долгосрочные результаты.

Возможности статинов, связанные с уменьшением перипроцедурного повреждения миокарда, изучены во многих клинических исследованиях.

Метаанализ 20 рандомизированных исследований (8750 пациентов с ОКС) показал, что назначение статинов перед стентированием коронарных артерий в 2 раза уменьшает смертность, как в первые 30 дней после ПКВ, так и через 30 дней после процедуры (E.P. Navarese, 2016).

В большинстве исследований, посвященных применению статинов для профилактики перипроцедурного ИМ, использовался аторвастатин. Одним из первых в этой области было проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ARMYDA («Аторвастатин для снижения повреждения миокарда во время ангиопластики»). В исследовании оценивали влияние 7-дневного лечения аторвастатином в дозе 40 мг/сут на постпроцедурный уровень маркеров повреждения миокарда у пациентов со стабильной стенокардией, направленных на чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Данный подход обеспечил уменьшение риска возникновения перипроцедурного ИМ на 80%, а также значительное снижение пиковых уровней всех маркеров повреждения миокарда после вмешательства.

В более позднем рандомизированном исследовании NAPLES II показано, что даже одна высокая нагрузочная доза (80 мг) аторвастатина, назначенная в течение 24 ч перед стентированием, является эффективной для снижения частоты перипроцедурного ИМ.

В исследованиях в области, проведенных в последние годы, изучались эффекты при ПКВ еще одного современного статина с выраженным гиполипидемическим эффектом — розувастатина. Эффективность назначения высоких доз розувастатина (40 мг) перед процедурой ЧКВ для предотвращения перипроцедурного повреждения миокарда, а также основных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у пациентов со стабильной ИБС

была продемонстрирована в проспективном рандомизированном исследовании ROMA. Основная цель исследования заключалась в оценке частоты перипроцедурного ИМ, определяемого как повышение уровня креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) >3 верхних границ нормы (ВГН), сопровождающегося / не сопровождающегося болью в груди, изменениями сегмента ST у пациентов, подвергающихся ЧКВ. Вторичными конечными точками были частота развития осложнений — кардиальная смерть, перипроцедурный ИМ, спонтанный ИМ, повторная реваскуляризация, инсульт и частота перипроцедурного подъема уровня сердечных тропонинов >3 ВГН.

Многофакторный анализ показал, что предварительное назначение розувастатина значительно уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений, а однократная высокая (40 мг) нагрузочная доза розувастатина, принятая в течение 24 ч перед плановой ЧКВ, снижает частоту перипроцедурного ИМ. Авторы сделали вывод, что предпроцедурное назначение розувастатина может стать важной стратегией для снижения частоты перипроцедурного ИМ и кумулятивного показателя сердечно-сосудистых осложнений в течение 12 мес после вмешательства.

Учитывая широкое использование статинов для первичной и вторичной профилактики в современной клинической практике, большинство пациентов, нуждающихся в проведении ЧКВ, уже принимают статины на момент процедуры. Таким образом, следующей задачей стало изучение эффективности острой нагрузки статинами перед ЧКВ у больных, длительно принимающих статины.

В проспективном рандомизированном двойном слепом одноцентровом клиническом исследовании ROMA II применяли нагрузочные дозы розувастатина (40 мг) и аторвастатина (80 мг) за 24 ч перед процедурой ЧКВ и оценивали их влияние на частоту перипроцедурного миокардиального некроза, диагностированного при повышении уровня КФК-МВ >3 ВГН у пациентов, уже находящихся на длительном лечении статинами, подвергнутых плановому ЧКВ.

Согласно полученным результатам высокие нагрузочные дозы обоих статинов значимо улучшили процедурный и долгосрочный клинический исход ЧКВ у стабильных пациентов. Сравнение нагрузочной дозы розувастатина и аторвастатина перед ЧКВ у стабильных пациентов, уже находящихся на длительной терапии статинами, показало сходное влияние на процедурный, среднесрочный и долгосрочный исходы. Оба статина подтвердили положительное воздействие по сравнению с отсутствием перезагрузки, то есть дополнительной нагрузки статином перед ЧКВ.

Таким образом, на сегодняшний день высокодозовая статинотерапия является реальным инструментом для снижения риска развития осложнений, в том числе перипроцедурного ИМ у пациентов, подвергающихся стентированию коронарных артерий. Розувастатин — современный препарат, обладающий выраженным гиполипидемическим эффектом, демонстрирует широкие перспективы для применения в этом направлении. Розувастатин также является оптимальным препаратом для проведения длительной статинотерапии у пациентов высокого риска.

Роксерс® — один из наиболее изученных генерических розувастатинов: его эффективность и безопасность были подтверждены в клинических исследованиях с участием более 11 000 пациентов из 8 стран.

Две схемы титрования дозы розувастатина (Роксерс®) сравнивали в международном многоцентровом открытом исследовании ROSU-PATH. Стандартная схема титрования Роксерс предусматривала 10-20-40 мг, а альтернативная — 15-30-40 мг. Согласно результатам исследования ROSU-PATH назначение розувастатина по альтернативной схеме привело к более быстрому и эффективному снижению уровня ХС ЛПНП и, соответственно, более эффективному достижению целевых уровней липидов. Особого внимания заслуживает стартовая дозировка Роксерс 15 мг, которая позволяет снизить уровень ХС ЛПНП на 50%, что является одной из целей лечения пациентов с ИБС, согласно современным рекомендациям. Назначение розувастатина в субмаксимальной дозировке 30 мг — это хорошая альтернатива в случае наличия опасений по поводу применения максимальных доз статинов при необходимости высокодозовой статинотерапии. Помимо высокой гиполипидемической эффективности в исследовании ROSU-PATH была продемонстрирована отличная переносимость препарата Роксерс®. Частота возникновения побочных явлений по итогам исследования составила менее 2%, а повышение уровня трансаминаз зафиксировано лишь у одного из 472 пациентов, включенных в исследование.

Использование в клинической практике промежуточных дозировок розувастатина — 15 и 30 мг — обеспечивает гибкость терапии и позволяет скорректировать ее в соответствии с индивидуальными потребностями каждого пациента.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

Лозап® 100 Плюс¹

1 таблетка – потрійний захист²

Перша лінія терапії гіпертензії²

НОВИНКА



1 раз
на добу

* Мається на увазі стабільний контроль тиску, доведена органопroteкція та переносимість, подібна плацебо^{1,3,4,5}

1. Скорочена інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, призначена для розповсюдження на науково-практичних конференціях. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату. ЛОЗАП®100 ПЛЮС Р. П. UA/15308/01/01 від 19.07.2016. Наказ МОЗ України №730. Зміни внесені. Наказ МОЗ України №1091 від 19.10.2016. Інструкція для медичного застосування препарату. Наказ МОЗ України №730 від 19.07.2016.

2. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Затверджено Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстренної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Затверджено Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р.

3. Alan H. Gradman et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 8-Week Trial of the Efficacy and Tolerability of Once-Daily Losartan 100 mg/Hydrochlorothiazide 25 mg and Losartan 50 mg/Hydrochlorothiazide 12.5 mg in the Treatment of Moderate-to-Severe Essential Hypertension. CLINICAL THERAPEUTICS. VOL. 24, NO. 7, 2002

4. Richard B. Devereux et al. Potential mechanisms of stroke benefit favoring losartan in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. Current Medical Research and Opinion; 2007 Vol. 23, No. 2, 443–45.

5. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359:995-1003

ЛОЗАП® 100 ПЛЮС

Клінічні характеристики:

Склад: 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить лозартану калію 100 мг, гідрохлоротіазиду 25 мг. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Антагоністи ангіотензину II і діуретики. Код АТС C09D A01.

Фармакологічні властивості. Лозап® Плюс – це комбінація лозартану і гідрохлоротіазиду. Компоненти препарату проявляють адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи рівень артеріального тиску більшою мірою, ніж кожен з компонентів окремо. Внаслідок діуретичного ефекту гідрохлоротіазид підвищує активність реніну плазми крові (АРП), стимулює секрецію альдостерону, підвищує рівень ангіотензину II і знижує рівень калію в сироватці крові. Прийом лозартану блокує всі фізіологічні ефекти ангіотензину II, внаслідок пригнічення ефектів альдостерону, може сприяти зменшенню втрати калію, пов'язаної із застосуванням діуретика. Лозартан чинить помірну урикозуричну дію, що минає в разі відміни препарату. Гідрохлоротіазид незначною мірою підвищує рівень сечової кислоти в крові; комбінація лозартану та гідрохлоротіазиду послаблює гіперурикемію, спричинену діуретиком. **Показання:** Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, у яких монотерапія лозартаном або гідрохлоротіазидом не дає змоги адекватно контролювати артеріальний тиск. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до лозартану або до будь-яких компонентів препарату. Підвищена чутливість до похідних сульфаніламідів (таких як гідрохлоротіазид). Резистентні до терапії гіпокаліємія або гіперкальціємія. Анурія. Тяжке порушення функції печінки: холестази та розлади, пов'язані з обструкцією жовчних шляхів. Рефрактерна гіпонатріємія. Симптоматична гіперурикемія/подагра. Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хвилину). Вагітність або планування вагітності. **Побічні реакції.** З боку нервової системи. Частота невідома: дисгевзія. З боку серцево-судинної системи. Частота невідома: дозозалежні ортостатичні ефекти. Гепатобілярні розлади. Рідко: гепатит. З боку шкіри та імунної системи. Частота невідома: шкірний червоний вовчак. Результати досліджень. Рідко: гіперкаліємія, збільшення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ). **Важливість.** Застосування протипоказане. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату дітям (віком до 18 років) не встановлені, тому не слід застосовувати дітям.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»: 01033, м. Київ, вул. Жилинська, 48-50А, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01

Профилактика инсультов у пациентов с артериальной гипертензией: роль блокады рецепторов ангиотензина

В рамках научно-практической конференции «Медико-социальные проблемы артериальной гипертензии в Украине», состоявшейся 24-26 мая в г. Киеве, украинские ученые осветили вопросы профилактики мозгового инсульта и его последствий у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с позиций доказательной медицины и современных экспертных рекомендаций.

Заведующий кафедрой терапии и нефрологии, проректор по научной работе Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Александр Викторович Бильченко подробно проанализировал патогенетические взаимосвязи АГ и нарушений мозгового кровообращения.

АГ может приводить к развитию мозгового инсульта различными путями и выступает одним из факторов развития и прогрессирования атеросклероза экстракраниальных, преимущественно в бассейнах сонных артерий, и интракраниальных артерий, который, в свою очередь, становится причиной атеротромбоза и ишемического инсульта. Гипертензия также вызывает «болезнь мелких сосудов» мозга, являясь основным патогенетическим фактором ее развития. Последняя ответственна за так называемые лакунарные инфаркты и поражение белого вещества мозга (лейкоареоз). Кроме того, длительная АГ приводит к структурному и электрическому ремоделированию камер сердца, создавая условия для развития нарушений ритма, в частности фибрилляции предсердий (ФП), и кардиоэмболических инсультов.

Выявление и лечение АГ является самой эффективной популяционной стратегией первичной профилактики инсультов. В действующих европейских рекомендациях по лечению АГ (ESH/ESC, 2013) целевой уровень систолического артериального давления (САД) для пациентов без сахарного диабета (СД) составляет <140 мм рт. ст. Недавно в международном рандомизированном исследовании SPRINT были получены новые данные о том, что достижение более низкого целевого САД <120 мм рт. ст. обеспечивало дополнительное снижение частоты сердечно-сосудистых событий на 25%: в этой группе частота наступления комбинированной конечной точки, в которую входил и мозговой инсульт, составила 1,65% за год по сравнению с 2,19% в группе традиционной цели снижения АД. Однако в исследовании SPRINT использовалось не «офисное» измерение АД, а самостоятельный мониторинг его уровня больными. Поэтому целевые уровни АД на основании исследования SPRINT могут быть использованы только для домашнего самостоятельного измерения АД пациентами с АГ.

Далее профессор А.В. Бильченко привел результаты исследований, которые демонстрируют, насколько важно поддержание целевого АД для профилактики инсульта и какими средствами эта цель достигается. Основой современной антигипертензивной терапии являются антагонисты ренин-ангиотензиновой системы (РАС) — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА, или сартаны). Преимущество БРА в предупреждении инсультов по сравнению с ингибиторами АПФ показано в мета-анализе семи крупных рандомизированных исследований с общим количеством 49 924 больных. Если в отношении общей, кардиоваскулярной смертности и развития инфарктов миокарда оба класса препаратов демонстрировали одинаковые результаты, то количество инсультов на фоне применения БРА было достоверно меньше в сравнении с ингибиторами АПФ (рис. 1).

Большинство пациентов с АГ для нормализации АД нуждаются в комбинированной терапии. Одной из самых изученных является комбинация БРА и диуретика. Убедительные доказательства эффективности в контроле АД в течение суток и профилактике инсульта получены для лозартана и его комбинации с гидрохлортиазидом. В японском исследовании SALT-VAT (2011) пациентов

с АГ переводили с фиксированной комбинации лозартан/гидрохлортиазид на комбинацию валсартан/гидрохлортиазид и обратно. Повышение среднесуточного АД при переходе на комбинацию с валсартаном при пересчете на риск развития инсульта и смертельных исходов приводило к повышению риска смерти на 10%, инсульта — на 15%, «немых» инсультов — в 1,5 раза.

Риск инсульта определяется не только среднесуточным АД, но и его опасными колебаниями в течение суток. Согласно данным метаанализа 17 исследований повышение АД даже на 10 мм рт. ст. в утренние часы (за 2 ч до пробуждения и в течение 2 ч после) ассоциируется с повышением риска инсульта на 11%. В исследовании MAPPY (H. Kai et al., 2015) терапия комбинацией 50 мг лозартана и 12,5 мг гидрохлортиазид, по данным суточного мониторинга АД, позволила достичь контроля «изолированной утренней» АГ у 81,8% больных. Лучший контроль утреннего АД трансформируется в максимальное снижение риска мозговых катастроф.

Развивая тему благоприятных эффектов БРА в отношении церебральной гемодинамики, лектор озвучил некоторые результаты ретроспективного исследования, проводившегося на базе инсультного отделения в Испании, которые показали, что терапия сартанами до инсульта независимо ассоциировалась со снижением тяжести инсульта на 60% и достоверным уменьшением частоты неблагоприятных исходов на 59% (B. Fuentes et al., 2010).

Подобный «нейропротективный» эффект БРА объясняется их свойствами стимулировать ангиотензиновые рецепторы 2 типа и увеличивать образование ангиотензина-(1-7) — продукта метаболизма ангиотензина II, посредством которого реализуются прямо противоположные ангиотензину II, то есть положительные эффекты, в том числе защита нервной ткани от ишемического повреждения при инсульте (рис. 2). В ряде работ показано, что ангиотензин-(1-7) способствует церебральному ангиогенезу и увеличивает толерантность к церебральной ишемии, оказывает противовоспалительный эффект в паренхиме мозга (R.W. Regenhardt, 2014; T. Jiang, 2014).

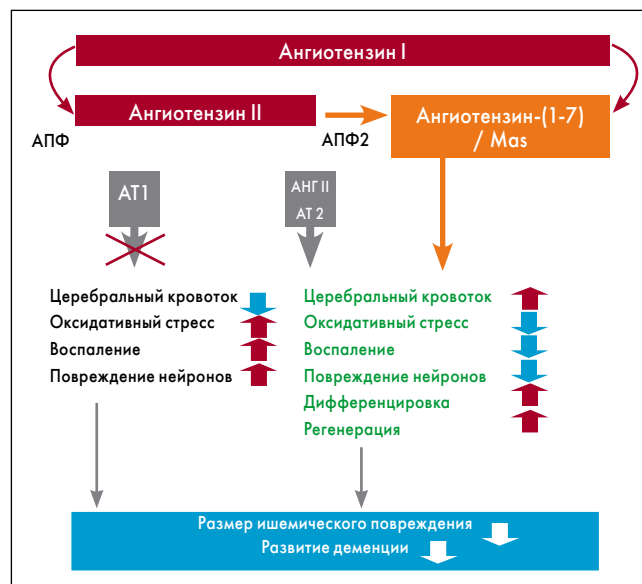


Рис. 2. Церебральные эффекты лозартана, опосредованные блокадой ангиотензиновых рецепторов 1 типа и стимуляцией рецепторов 2 типа

Отдельное внимание докладчик уделил коррекции гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и ФП как модифицируемых факторов риска инсульта у пациентов с АГ. Рекомендации ESH/ESC (2013) при выборе антигипертензивных препаратов для больных с АГ и ГЛЖ отдают приоритет сартанам, ингибиторам АПФ и антагонистам кальция. Максимальный регресс ГЛЖ, когда-либо отмеченный в ходе клинических исследований (на 15%), наблюдался на фоне терапии лозартаном у участников масштабного исследования LIFE. В результате было установлено, что лозартан — единственный антагонист РАС, имеющий специальное зарегистрированное Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) показание — снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (включая инсульт) и смертности у больных АГ с ГЛЖ.

Для предупреждения развития ФП у больных АГ европейские эксперты рекомендуют назначать сартаны,



А.В. Бильченко



О.С. Сычев



Л.А. Мищенко

ингибиторы АПФ, β-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Однако их эффективность в профилактике аритмии не одинакова. Значительное преимущество лозартана в предотвращении ФП по сравнению с β-блокатором ателололом было продемонстрировано в исследовании LIFE — риск первого эпизода аритмии снижался на 33%. В ряде дальнейших исследований с телмисартаном (PROFESS и TRANSCEND) не удалось показать эффективность в предотвращении развития ФП. Канесартан и валсартан также не предотвращали рецидивирование пароксизмальной ФП в исследованиях CAPRAF, GISSI-AF и ANTIPAF. Учитывая эти разнородные данные, эксперты ESH/ESC подчеркивают, что данная рекомендация основывается на результатах исследования LIFE и, соответственно, относится к приоритетному использованию лозартана у больных с АГ и ГЛЖ с целью предотвращения развития ФП.

В завершение профессор А.В. Бильченко представил анализ применения антигипертензивных препаратов в некоторых странах Европы, согласно которому преимущественное назначение БРА, например во Франции, сопровождается более высоким процентом достижения контроля над гипертензией. Лучший контроль АД означает максимальное уменьшение кардиоваскулярного риска.

Сопредседатель Ассоциации аритмологов Украины, руководитель отдела нарушений ритма сердца ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев продолжил тему профилактики ФП и других нарушений ритма сердца на фоне АГ.

В настоящее время АГ из-за высокой распространенности среди населения занимает первое место среди причин развития ФП. По данным популяционного исследования, выполненного на базе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» (О.В. Срибная и соавт., 2007), 19,7% пациентов с диагнозом ФП имеют АГ, а 44,3% — сочетание АГ и ишемической болезни сердца (ИБС). ГЛЖ вследствие неконтролируемой гипертензии увеличивает в 1,5 раза риск развития ФП, которая, в свою очередь, является причиной 45% инсультов.

Событием № 1 в аритмологии 2016 г. стал выход обновленных рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК) по ведению пациентов с ФП. В разделе «Антиаритмические эффекты неантиаритмических препаратов» эксперты ЕОК сфокусировали внимание на основных классах препаратов, которые применяются для лечения АГ и сопутствующей патологии сердца и могут предотвращать новые случаи ФП.

Сформулированы следующие рекомендации: — назначение ингибиторов АПФ, БРА и β-адреноблокаторов должно быть рассмотрено для профилактики впервые возникшей ФП у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса (класс рекомендации IIa, уровень доказательств А);

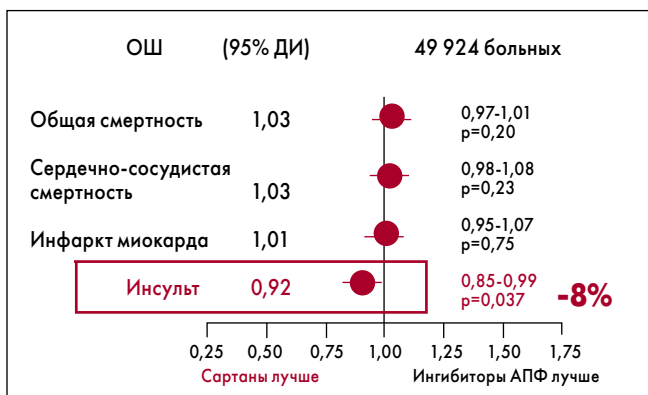


Рис. 1. Сравнение эффективности сартанов и ингибиторов АПФ в лечении АГ

Примечания. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

— назначение ингибиторов АПФ или БРА должно быть рассмотрено для профилактики впервые возникшей ФП у пациентов с АГ, особенно при наличии ГЛЖ (IIa, B);

— предварительное лечение ингибиторами АПФ или БРА может быть рассмотрено у пациентов с рецидивом ФП, которые получают антиаритмическую терапию и которым проводится электрическая кардиоверсия (IIb, B);

— пациентам с незначительным основным заболеванием сердца или без такового назначение ингибиторов АПФ или БРА для вторичной профилактики пароксизмальной ФП не рекомендовано (класс рекомендации III — отсутствие пользы, уровень доказательств B).

Доказательства профилактики ФП, полученные для отдельных гипотензивных препаратов, по-видимому, не распространяются на весь класс. Обсуждая различия эффектов ингибиторов АПФ и БРА, лектор напомнил результаты классического исследования LIFE, в котором терапия лозартаном снижала риск первого эпизода ФП на 33% по сравнению с ателололом. Это сопровождалось закономерным снижением риска ишемического инсульта. Согласно данным субанализа процент снижения риска развития инсульта на фоне приема лозартана был самым высоким в подгруппе пациентов с уже диагностированной

ФП — 49% по сравнению с 25% в общей популяции исследования (B. Dalhof et al., 2002).

В исследовании с участием 230 пациентов с пароксизмальной ФП комбинация амиодарона и лозартана более эффективно предупреждала рецидивы аритмии, чем монотерапия амиодароном, и столь же эффективно, как процедура абляции с сегментарной изоляцией легочных вен (рис. 3). Таким образом, терапия антагонистом РАС, в данном случае лозартаном, у пациентов с уже установленным диагнозом ФП сдерживает рецидивирование аритмии.

В отделе нарушений ритма сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» также проводились исследования по оценке влияния лозартана (применялся препарат Лозап) на частоту аритмий. На фоне лечения наблюдалось достоверное снижение частоты наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, в том числе парных, а также эпизодов наджелудочковой тахикардии (рис. 4).

Антиаритмический эффект антагонистов РАС объясняется их влиянием на внутрисердечную гемодинамику, обмен электролитов, а также снижением уровня симпатического влияния на сердечный ритм, стабилизацией мембран кардиомиоцитов, что приводит к снижению повышенной эктопической активности миокарда. Ингибиторы АПФ предотвращают негативные эффекты ангиотензина II путем угнетения фермента его образования, а БРА — путем блокирования рецепторов к ангиотензину II в миокарде, сосудах и почках. Снижение АД, профилактика дилатации левого предсердия, регресс гипертрофии миокарда ЛЖ и замедление процесса его фиброобразования под влиянием терапии БРА — все эти эффекты противодействуют электрическому ремоделированию сердца, устраняют условия для возникновения предсердных и желудочковых аритмий.

Научный сотрудник отдела гипертонической болезни ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», доктор медицинских наук Лариса Анатольевна Мищенко рассмотрела подходы к профилактике ФП и инсульта у пациента с АГ на клиническом примере.

Пациент М., 41 год. Лечился в неврологическом стационаре с диагнозом «Ишемический инсульт (криптогенный) в бассейне левой среднелобовой артерии». По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга: очаг в левой гемисфере в области передней центральной извилины. При доплерографии сонных артерий признаков атеросклеротического поражения сонных артерий, патологии экстра- и интракраниальных артерий не выявлено, утолщение комплекса интима-медиа до 1,1 мм. Компьютерная томография головного мозга с контрастированием сосудов также не выявила патологии сосудов головного мозга. АГ и сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе нет. АД в острый период инсульта — 162/94 мм рт. ст., далее — в пределах 140/90–150/90 мм рт. ст. без антигипертензивной терапии. Пациент направлен для обследования к кардиологу. Принимает аторвастатин 20 мг/сут и ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут.

В связи с тем что причина инсульта не была установлена методами визуализации, для ее поиска было продолжено обследование сердечно-сосудистой системы. На рутинной электрокардиограмме (ЭКГ) ритм сердца правильный, признаки ГЛЖ: индекс Соколова-Лайона — 40 мм.

По данным эхокардиографии патологии клапанного аппарата сердца не выявлено, подтверждена concentрическая ГЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ — 118 г/м²), обнаружено незначительное увеличение полости левого предсердия (диаметр — 4,2 см).

Согласно рекомендациям ЕОК по лечению ФП пациентам, перенесшим инсульт, показан скрининг ФП методом рутинной записи ЭКГ с последующим ЭКГ-мониторингом минимум в течение 72 ч.

Пациенту провели холтеровское мониторирование ЭКГ длительностью 48 ч и амбулаторный мониторинг аритмий в течение недели, однако значимых нарушений ритма, в том числе ФП, выявлено не было.

Диагностирована АГ: по данным трех измерений в положении сидя среднее АД — 153/95 мм рт. ст. По данным суточного мониторирования: среднее дневное АД — 148/88 мм рт. ст., среднее ночное АД — 138/83 мм рт. ст., среднесуточное АД — 146/86 мм рт. ст.

По результатам обследования установлен диагноз: гипертоническая болезнь III стадии, 1 степени, гипертензивное сердце (concentрическая ГЛЖ), риск очень высокий, СН0. Ишемический инсульт (криптогенный) в бассейне левой среднелобовой артерии. Гиперхолестеринемия.

Несмотря на отрицательные результаты исследований сердечного ритма, в данном случае есть все основания подозревать наличие у пациента «немой» ФП, которая, вероятнее всего, и послужила причиной инсульта. Как показали предыдущие исследования, ГЛЖ и увеличение левого предсердия являются независимыми предикторами развития ФП (P. Verdecchia et al., 2003). Даже при длительном мониторировании не всегда обнаруживаются пароксизмы ФП, если они возникают редко

и являются асимптомными. Так, по предварительным данным исследования REVEAL AF, которые докладывались J.A. Reiffel и соавт. на научной сессии Общества ритма сердца (12 мая, г. Чикаго, США), для обнаружения первого эпизода ФП (длительностью 6 мин) у асимптомных пациентов потребовалось в среднем 123 дня после установки монитора.

Возникает вопрос о дальнейшей тактике ведения пациента М. Согласно рекомендациям ЕОК для профилактики ФП у пациентов с АГ, особенно при наличии ГЛЖ, рекомендованы ингибиторы АПФ или сартаны. При выборе терапии следует принимать во внимание исследования, продемонстрировавшие преимущество сартанов перед ингибиторами АПФ в профилактике новых случаев ФП у больных АГ. Результаты подкрепляются данными проспективных регистров пациентов из реальной практики. Так, по данным датского национального регистра терапии АГ (6,7 млн человек, проживающих в Дании в период 1995–2007 гг.), при использовании БРА риск развития первого эпизода ФП был на 32% ниже, чем при лечении ингибиторами АПФ (S. Marott et al., 2014).

Результаты метаанализа M.P. Schneider и соавт. (2010) показали преимущество блокаторов РАС при сравнении с другими классами антигипертензивных препаратов или с плацебо. Этот результат в значительной мере обусловлен существенным (на 33%) и достоверным снижением частоты новых случаев ФП на фоне терапии лозартаном в исследовании LIFE, в то время как исследования с ингибиторами АПФ не выявили достоверных различий в первичной профилактике ФП у пациентов с АГ (рис. 5).

Исследование	Лечение (n/N)	Контроль (n/N)	ОШ (95% ДИ)
01 Hypertension Studies			
Hansson (CAPPP) Кантоприл	117/5456	135/5459	-14 нд
Hansson (STOP-2) Эналаприл	200/2088	357/4215	+14 нд
Wachtell (LIFE) Лозартан	150/4298	221/4182	-33% (p<0,001)
Salehian (HOPE) Рамиприл	86/4291	91/4044	-11% нд
Schmieder (VALUE) Валсартан	252/6872	299/6888	-16% (p=0,045)
Yusuf (TRANSCEND) Телмисартан	182/2844	180/2857	+0,02% нд
Subtotal (95% ДИ)	25849	27645	-11%
Total events: 987 (лечение), 1283 (контроль)			
Test for heterogeneity: Ch=17,98, df=5 (p=0,003), I ² =72,2			
Test for overall effect: Z=1,39 (p=0,17)			

Рис. 5. Преимущество лозартана в профилактике ФП по сравнению с ингибиторами АПФ и другими БРА

Также следует учитывать влияние достигнутого уровня АД на риск ФП. В исследовании с участием 8831 пациента с АГ и ГЛЖ отмечалось снижение риска ФП на 24% при достижении целевого САД 131–141 мм рт. ст. и на 40% при САД <130 мм рт. ст. (P.M. Okin et al., 2015). Таким образом, более агрессивная антигипертензивная терапия помогает предотвратить больше случаев ФП в популяции пациентов высокого риска.

На основании рассмотренных данных пациенту назначена фиксированная комбинация лозартан 100 мг / гидрохлортиазид 25 мг (Лозап 100 Плюс). Антигипертензивная эффективность данной комбинации хорошо изучена. Л.А. Мищенко представила результаты некоторых сравнительных исследований эффективности и безопасности различных доз лозартана, комбинации лозартана 50 мг с гидрохлортиазидом 12,5 мг по сравнению с фиксированной комбинацией лозартана 100 мг с гидрохлортиазидом 25 мг (A. Gradman et al., 2002; S. Oparil et al., 2008; B. Matjaz et al., 2013). В этих исследованиях принимало участие большое количество пациентов с разной коморбидной патологией — АГ, метаболическим синдромом, СД 2 типа, ИБС, ГЛЖ, сердечной недостаточностью, заболеваниями периферических артерий. То есть выборки были представлены в основном пациентами категории высокого сердечно-сосудистого риска. Обобщая результаты этих исследований, можно сделать следующий вывод: фиксированная комбинация с высокими дозировками (лозартан 100 мг + гидрохлортиазид 25 мг) обеспечивает дополнительное снижение АД, при этом 69–86,7% пациентов достигли целевого уровня на фоне нейтрального, а в некоторых исследованиях — положительного действия на метаболические параметры и функцию почек при очень хорошей переносимости терапии.

У пациента М. через 4 нед терапии препаратом Лозап 100 Плюс офисное АД снизилось до 132/81 мм рт. ст., по данным домашнего мониторирования, которое проводилось в течение 7 дней, среднее АД составило 124/76 мм рт. ст.

Подводя итог, следует отметить, что эффективная стратегия профилактики ФП у пациентов с АГ и ГЛЖ заключается в достижении целевого АД и применении препаратов с доказанными прогностическими преимуществами. Таким препаратом в группе антагонистов РАС является лозартан, который обеспечивает выраженный регресс ГЛЖ, на треть снижает риск развития ФП и на 25% — риск мозгового инсульта.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

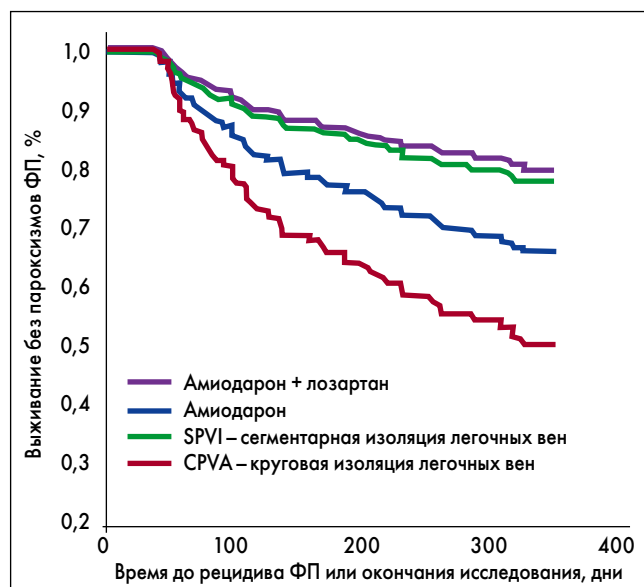


Рис. 3. Кривые выживания пациентов без рецидивов ФП в течение 12 мес наблюдения в группах абляции и медикаментозной терапии

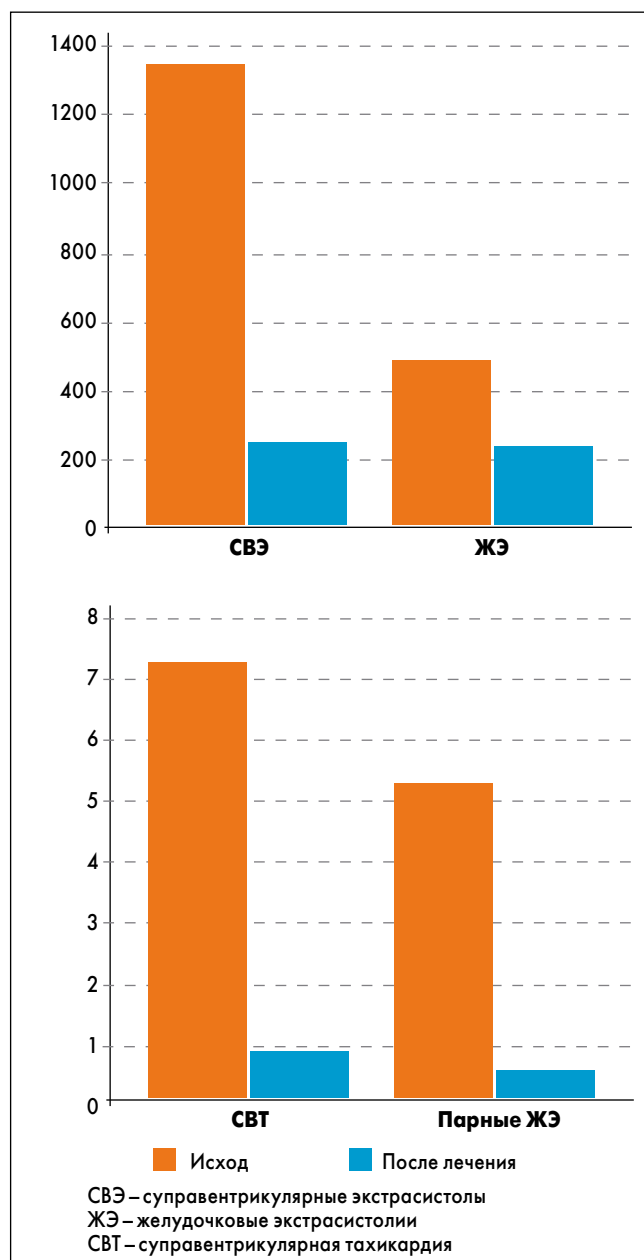


Рис. 4. Влияние лозартана (Лозап) на нарушения ритма сердца

НОАК у лікуванні пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку: дослідження REAFFIRM

Огляд новин наукової сесії Американської колегії кардіологів (м. Вашингтон, США)

Пацієнти з неклапанною фібриляцією передсердь (НКФП), які вже перенесли ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА), мають підвищений ризик повторного інсульту та великої кровотечі. У кожному з основних рандомізованих контрольованих досліджень апіксабану, дабігатрану та ривароксабану виконували субаналізи з урахуванням наявності чи відсутності перенесених інсультів або ТІА в анамнезі.

Ці аналізи не виявили статистично достовірних відмінностей за кінцевими точками безпеки при прийомі вітамін-К-незалежних пероральних антикоагулянтів (НОАК) порівняно з варфарином у підгрупах пацієнтів із перенесеним інсультом/ТІА та в підгрупах пацієнтів без інсульту/ТІА в анамнезі. Нові дані щодо ефективності та безпеки НОАК у цієї категорії хворих нещодавно було отримано в ретроспективному дослідженні REAFFIRM. Результати доповідалися на науковій сесії Американської колегії кардіологів (17-19 березня, м. Вашингтон, США) та були опубліковані С.І. Coleman і співавт. у журналі Stroke (Stroke, 2017; 48: 00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017474.).

Матеріали та методи

Дослідження виконували з використанням інформації з бази даних медичного страхування US Truven MarketScan із січня 2012 по червень 2015 року. У дослідження включали пацієнтів, які не приймали пероральні антикоагулянти протягом 180 днів до першого задокументованого відпуску апіксабану, дабігатрану, ривароксабану чи варфарину (індексна дата), мали вік ≥ 18 років, перенесли ішемічний інсульт або ТІА, мали діагноз ФП за МКБ-9 без патології клапанів серця.

Застосовували метод попарного підбору пацієнтів із подібними характеристиками, з яких формували когорти у співвідношенні 1:1 для проведення трьох незалежних порівняльних аналізів: апіксабан/варфарин, дабігатран/варфарин, ривароксабан/варфарин. Підбір пар здійснювали методом багатоперемінної логістичної регресії, в якій враховували потенційні фактори, що можуть зумовлювати різницю експозиції пероральних антикоагулянтів, такі як вік, стать, наявність супутніх захворювань, одночасне застосування парентеральних антикоагулянтів, індивідуальні компоненти шкали оцінки ризику розвитку інсульту CHA₂DS₂VASc та модифікованої шкали ризику кровотеч HAS-BLED. Цим самим було зведено до мінімуму відмінностей в початкових характеристиках між порівнюваними когортами.

Первинна кінцева точка ефективності була комбінованою: ішемічний інсульт або внутрішньочерепний крововилив – ВЧК (включно з внутрішньомозковими, субарахноїдальними та іншими ВЧК). Також реєстрували випадки ішемічного інсульту та ВЧК як окремі вторинні кінцеві точки. Великі кровотечі були первинною кінцевою точкою безпеки.

Результати

Було сформовано три незалежні та збалансовані за вихідними характеристиками когорти пацієнтів із НКФП, які перенесли інсульт або ТІА: апіксабан проти варфарину (n=2514); дабігатран проти варфарину (n=1962); ривароксабан проти варфарину (n=5208).

Тривалість спостереження (середня \pm стандартне відхилення) становила 0,5 \pm 0,5, 0,6 \pm 0,6 та 0,6 \pm 0,6 року в когортах апіксабану, дабігатрану та ривароксабану відповідно.

За результатами аналізу пропорційних ризиків Кокса, апіксабан і дабігатран порівняно з варфарином асоціювалися з недостовірно нижчим ризиком настання комбінованої кінцевої точки «ішемічний інсульт або ВЧК» на 30 і 47% відповідно, без достовірної різниці ризику великих кровотеч. Ривароксабан асоціювався з достовірно нижчим ризиком інсульту або ВЧК на 55% (p=0,001) і не мав достовірного впливу на частоту великих кровотеч. Ризик ішемічного інсульту був недостовірно нижчим у когорті апіксабану чи дабігатрану (p \geq 0,18), але достовірно нижчим у когорті пацієнтів, які приймали ривароксабан (на 52%). Частота ВЧК не мала достовірних відмінностей у жодній із груп НОАК порівняно з варфарином.

Обговорення

За результатами основного аналізу REAFFIRM, ані дабігатран, ані апіксабан не асоціювалися з достовірним зниженням ризику розвитку ішемічного інсульту порівняно з варфарином. З усіх НОАК найчастіше в аналізованій популяції пацієнтів із НКФП використовували ривароксабан. Він достовірно знижував ризик настання комбінованої первинної кінцевої точки «ішемічний інсульт або ВЧК» на 55% та ризик ішемічного інсульту окремо на 52% порівняно з варфарином, не підвищуючи при цьому ризик великих кровотеч.

Частіше використання ривароксабану порівняно з іншими НОАК в умовах реальної практики в пацієнтів із перенесеними інсультами або ТІА може свідчити про те, що лікарі віддають перевагу ривароксабану при лікуванні таких пацієнтів, тому що в дослідженні ривароксабану ROCKET AF включили відносно більше пацієнтів із попереднім інсультом/ТІА (55%), аніж у дослідження III фази апіксабану (19%) та дабігатрану (20%).

Показники частоти інсультів і великих кровотеч, отримані в дослідженні REAFFIRM, були вищими, ніж у загальній популяції НКФП проспективних досліджень. Це передбачувано, оскільки пацієнти, які вже перенесли інсульт, порівняно з тими, що без інсульту в анамнезі, мають вищий ризик розвитку як повторного інсульту, так і кровотечі. Показники відносного ризику інсульту, отримані у вторинному аналізі для НОАК порівняно з варфарином, подібні за величиною до тих, які доповідали в попередніх аналізах страхових баз даних пацієнтів з або без інсульту/ТІА в анамнезі. Це надає впевненості в ефективності НОАК у пацієнтів із НКФП.

У підсумку результати дослідження REAFFIRM, у якому три НОАК порівнювали з варфарином у пацієнтів із НКФП та перенесеними інсультами/ТІА, цілком узгоджуються з результатами клінічних досліджень III фази та попередніх субаналізів. Усі НОАК не поступаються варфарину щодо впливу на ризик ішемічних інсультів, ВЧК і великих кровотеч у пацієнтів із перенесеним інсультом/ТІА в реальній клінічній практиці.

Джерело: Craig I. Coleman, W. Frank Peacock і співавт. (<http://stroke.ahajournals.org>, July 5, 2017)Підготував **Дмитро Молчанов**

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. Пасечнікова**, 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. Феценко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

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	Свідоцтво KB № 14877-3848P від 15.01.2009 р. ISSN 2522-4425
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс 037639
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Наталія Очеретяна	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Дмитро Молчанов	Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР/КОРЕКТОР	Анастасія Божко	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР	Інна Мартиненко	
ДИЗАЙНЕРИ	Юлія Кубай	
	Ірина Гарнатко	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
	Наталія Дехтяр	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	
ПРОВІДНІ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
	Інна Головка	Контактні телефони:
МЕНЕДЖЕРИ	Зоя Маймескул	Редакція.....521-86-98, 521-86-97
	Мирослава Табачук	Відділ маркетингу.....521-86-91, 521-86-86
АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Ганна Дребот	Відділ передплати та розповсюдження.....364-40-28
	Леся Іванченко	Тираж надруковано в ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	Підписано до друку 15.09.2017 р.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	Замовлення № Наклад 15 000 прим.

Ацетилсалициловая кислота в профилактике сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с сахарным диабетом: доза и форма имеют значение

Продолжение. Начало на стр. 3

(СЕPI-CT) при помощи анализатора PFA-100®, рандомизировали к приему 150 мг АСК (группа 1) или 75 мг клопидогреля (группа 2). Реактивность тромбоцитов повторно определяли через 8 нед. Из 254 пациентов, включенных в финальный анализ, повышенная реактивность тромбоцитов отмечалась у 90 (35,4%). Из них 38 больных вошли в группу 1 и 52 – в группу 2. Удвоение дозы АСК привело к достоверной пролонгации СЕPI-CT и снижению уровня sTXB₂, хотя не влияло на результаты других тестов тромбоцитарной функции.

Доза 150 мг АСК входит в рекомендованный диапазон, указанный в стандартах, – 75–162 мг в сутки. Есть исследования, которые показывают, что прием минимальных доз АСК (от 75 мг) у больных диабетом 2 раза в сутки также позволяет снизить резистентность [11, 12]. Однако эксперты ADA считают эти данные недостаточными, чтобы рекомендовать иной режим дозирования.

Роль лекарственной формы

Как известно, АСК для перорального приема предлагается разными производителями в различных лекарственных формах, в том числе в таблетках с кишечнорастворимой оболочкой (КРО), которая изначально была призвана уменьшать раздражающее действие препарата на слизистую оболочку желудка при длительном приеме. Однако КРО влияет на растворимость, абсорбцию и антиагрегантный эффект АСК. Так, по данным систематического обзора Haastруп и соавт., в пяти из семи рассмотренных исследований препараты АСК с КРО не соответствовали критериям достаточного антиагрегантного действия (подавления активности ЦОГ и тромбоксана В₂) или проигрывали по этому показателю обычной лекарственной форме с быстрым высвобождением АСК [13].

Характеристики фармакокинетики разных форм АСК и их влияние на образование тромбоксана в плазме крови у пациентов с СД изучались в рандомизированном перекрестном исследовании [14]. В трех группах последовательно назначали одну и ту же дозу – 325 мг АСК в трех лекарственных формах, включая обычную и с КРО. Начало антиагрегантного эффекта определяли по степени ингибирования тромбоксана В₂ в плазме крови. Отсутствие ответа на АСК констатировали при остаточном уровне ТХВ₂ >3,1 нг/мл или ингибировании <99,0% в течение трех суток на фоне приема препарата. Эти показатели ассоциируются с недостаточным угнетением тромбоцитарного звена гемостаза и повышенным риском тромбоза.

В результате доля «неответчиков» составила 15,8 и 52,8% при приеме обычной формы препарата и АСК в КРО соответственно (различия достоверны; $p < 0,001$).

У 56% пациентов, принимавших АСК в КРО, уровень ТХВ₂ оставался >3,1 нг/мл, в то время как при приеме обычной АСК – у 18% ($p < 0,0001$). Высокая частота неполного ингибирования ТХВ₂ у пациентов, принимавших препарат с КРО, была обусловлена недостаточной концентрацией АСК в плазме крови, чего не отмечалось при приеме обычной формы препарата (рис.).

При переводе пациентов на обычную форму АСК, что предусматривал перекрестный дизайн исследования, достигалось достоверное повышение уровня абсорбции препарата, ингибирования ЦОГ-1 и агрегации тромбоцитов. Только два пациента (5,7%) не ответили на терапию тремя препаратами АСК, что согласуется с выводами других исследователей об очень низкой частоте истинной, независимой от лекарственной формы резистентности к АСК [15].

Таким образом, самым простым объяснением большинства случаев резистентности к АСК может быть низкая биодоступность из-за особенностей применяемой лекарственной формы, в частности недостижение антиагрегантной концентрации АСК в первые дни при приеме АСК в КРО. Более корректное определение для таких случаев – псевдорезистентность, поскольку адекватный антиагрегантный эффект достигается переводом пациента на обычную форму АСК.

Поэтому в случаях, когда необходим быстрый антиагрегантный эффект, например при остром ИМ, всегда следует применять обычную форму АСК с немедленным высвобождением молекулы. КРО не позволит создать терапевтическую концентрацию по крайней мере в первые 72 ч терапии. При длительном приеме АСК в КРО также не продемонстрировала отчетливых преимуществ перед обычной формой АСК. Предыдущие исследования не показали снижения частоты желудочно-кишечных кровотечений при использовании КРО [16]. Для пациентов с СД вариабельность эффекта АСК особенно критична ввиду наличия рассмотренного выше механизма истинной резистентности из-за более быстрого обновления пула тромбоцитов. Поэтому у этой категории пациентов лучше применять АСК в обычной лекарственной форме.

Резюме для практики

СД сам по себе не является абсолютным показанием к назначению АСК в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, но при наличии дополнительных факторов риска и в возрасте старше 50 лет такое назначение вполне обоснованно, если у пациента нет явных факторов риска кровотечений.

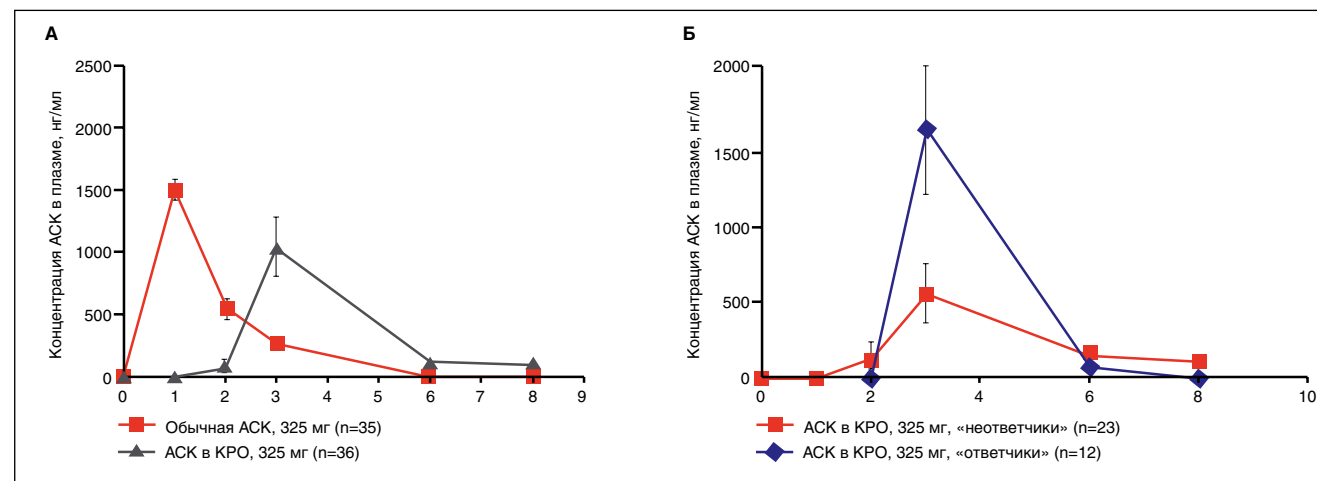


Рис. Кривые концентрации АСК в плазме крови у пациентов с СД при приеме разных лекарственных форм [14]. Медленный прирост и меньшая пиковая концентрация при приеме препарата с КРО (А); разница фармакокинетического профиля АСК при приеме препарата с КРО у пациентов, ответивших и не ответивших на терапию (Б)

*Справка «ЗУ»

Международные и национальные кардиологические общества рекомендуют применять АСК в дозе от 75 мг как для первичной профилактики тромбозов и ССЗ (например, острого коронарного синдрома) у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска (возраст, пол, артериальная гипертензия, СД, гиперхолестеринемия, ожирение, семейный анамнез ССЗ), так и для вторичной профилактики с целью снижения частоты тромботических осложнений у пациентов с острой и хронической формами ИБС, заболеваниями периферических артерий и нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе. Для достижения максимального антиагрегантного эффекта при назначении АСК в низких дозах следует отдавать предпочтение препарату без КРО, обеспечивающему начало всасывания действующего вещества в желудке.

Назначая долгосрочную терапию для профилактики сердечно-сосудистых катастроф, врач должен быть уверен в качестве препаратов.

В Украине представлены препараты АСК европейского производства компании Takeda GmbH (Германия) – Кардиомагнил (таблетки, покрытые пленочной оболочкой; одна таблетка содержит 75 мг АСК) и Кардиомагнил Форте (таблетки, покрытые пленочной оболочкой; одна таблетка содержит 150 мг АСК).

Рекомендуемые в настоящее время кардиологические дозы АСК – 75–162 мг в сутки в США и 75–150 мг в сутки в Европе. Существуют данные о том, что применение АСК в дозе верхнего рекомендуемого диапазона (150 мг в сутки) помогает преодолеть механизм фармакорезистентности, связанный с более быстрым обновлением пула тромбоцитов у лиц с диабетом.

Литература

- Martin-Timon I., Sevillano-Collantes C., Segura-Galindo A., Del Canizo-Gomez F.J. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? World Journal of Diabetes, 2014; 5 (4): 444-470.
- 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal, 2016; 37: 2315-2381.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ, 1994; 308: 81-106.
- Chen Z.M., Sandercock P., Pan H.C., et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. Stroke, 2000; 31: 1240-1249.
- ASCEND. A Study of Cardiovascular Events in Diabetes. Available at: <http://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend>.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2016. Diabetes Care, 2016; 39 (Suppl. 1): S1-S2.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. Diabetes Care, 2013; 36 (Suppl. 1): S11-66.
- Fox C.S., Golden S.H., Anderson C., et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation, 2015; 132: 691-718.
- Brotons C., Benamouzig R., Filipiak K.J., et al. A Systematic Review of Aspirin in Primary Prevention: Is It Time for a New Approach? Am. J. Cardiovasc. Drugs, 2015; 15: 113-133.
- Rosiak M., Postula M., Kaplon-Cieslicka A., et al. The effect of doubling the dose of acetylsalicylic acid (ASA) on platelet function parameters in patients with type 2 diabetes and platelet hyperreactivity during treatment with 75 mg of ASA: a subanalysis of the AVOCADO study. Kardiologia, 2013; 71: 552-7.
- Rocca B., Santilli F., Pitocco D., et al. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. J. Thromb. Haemost. 2012; 10: 1220-30.
- Bethel M.A., Harrison P., Sourij H., et al. Randomized controlled trial comparing impact on platelet reactivity of twice-daily with once-daily aspirin in people with type 2 diabetes. Diabet Med. 4 June 2015 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/dme.12828.
- Haastруп P.F., Gronlykke T., Jarbol D.E. Enteric coating can lead to reduced antiplatelet effect of low-dose acetylsalicylic acid. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2015; 116: 212-215.
- Bhatt D.L., Grousser T., Dong J., et al. Pharmacodynamic Evaluation of PL2200 Versus Enteric-Coated and Immediate Release Aspirin in Diabetic Patients. J. Am. Coll. Cardiol. 2017; 69: 603-12.
- Patrono C. The multifaceted clinical readouts of platelet inhibition by low-dose aspirin. J. Am. Coll. Cardiol. 2015; 66: 74-85.
- Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelon J.M., et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. Lancet, 1996; 348: 1413-6.

Підготував Дмитрій Молчанов

Статья напечатана при содействии ООО «Такеда Украина».

UA/CVM/0917/0085

З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ

Можливості та перспективи використання еноксапарину при інфаркті міокарда з підйомом сегмента ST на ЕКГ	
У. Хосталек, Е.М.В. Кох	58-59

Диагностика и лечение легочной гипертензии в Украине: лед тронулся?	
Ю.Н. Сиренко, О.В. Александрова	57

Можливості та перспективи використання еноксапарину при інфаркті міокарда з підйомом сегмента ST на ЕКГ	
І.П. Катеренчук	60-61

Органопротективные свойства комбинации блокатора кальциевых каналов и ингибитора ренин-ангиотензиновой системы в лечении артериальной гипертензии: клинический разбор	
М.Н. Долженко, С.А. Бондарчук, Л.М. Грубьяк и др.	62-63

Годасал: продление жизни пациентов с высоким риском тромбозомболических осложнений	
М.Б. Щербинина	64-65

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Ацетилсалициловая кислота в профилактике сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с сахарным диабетом: доза и форма имеют значение	
	3, 13

Гендерні аспекти серцево-судинних захворювань та міждисциплінарний погляд на роль метаболічної терапії	
І.В. Давидова	5

Как построить с пациентом партнерские отношения и обеспечить приверженность к лечению? Советы эксперта	
О.С. Чабан	21-22

І.В. Сисоєнко: «Маємо вчитися там, де найкращий результат, повертатися додому і працювати, щоб досягти успіху в нашій державі»	
	39-41

КАРДІОЛОГІЯ

Проблема реактивации вирусного гепатита В при лечении больных ревматологического профиля	
О.Б. Яременко	26-28

Лечение остеоартрита сегодня: на острие проблемы	
В.В. Поворознюк	50-51

Новітні підходи до ведення пацієнтів із глюкокортикоїд-індукованим остеопорозом (за рекомендаціями Американської колегії ревматологів 2017 року)	
І.Ю. Головач	53-56

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

НОАК у лікуванні пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку: дослідження REAFFIRM	
	12

Знакомьтесь: компания Alvogen	33
--------------------------------------	----





9-11 листопада 2017 року

Академія Інсульту
НАУКОВО-ОСВІТНІЙ ФОРУМ

Увага! Змінилося місце проведення!
М. КИЇВ
вул. Дорогожицька, 8
UBI конференц хол

Науково-освітній форум для фахівців АКАДЕМІЯ ІНСУЛЬТУ – 2017
ПРОГРАМА ФОРУМУ

Європейський проект ESO-EAST/ініціатива ANGELS

9 листопада

- Засідання керівного комітету ініціативи ESO-EAST/ініціатива ANGELS в Україні: Проект ESO-EAST/Ініціатива ANGELS: етапи реалізації проекту в Україні. Реєстр RES-Q: оцінка надання інсультної допомоги в стаціонарі за даними, зібраними в Україні
- Європейська школа медсестринства Стандартизація догляду пацієнтів з інсультном: клінічні протоколи для середнього медичного персоналу

Науково-освітня програма

10 листопада

- Школа об'єктивної неврології Діагностичні шкали та доказово-обґрунтовані методи діагностики і лікування в інсультології
- Школа «Мозок та діабет» Стандарти та клінічні рекомендації щодо лікування та профілактики інсульту у пацієнтів з діабетом
- Школа клінічної нутриціології «Питання нутритивної підтримки у пацієнтів з інсультном»
- Засідання експертних клубів Клуб фахівців тромболізу Клуб фахівців нейрореабілітації

Позапрограмна освітня сесія

11 листопада

- Спеціалізований тренінг Надання допомоги пацієнтам в гострому періоді інсульту: впровадження сучасних стандартів та оцінка якості медичної допомоги. За підтримки ініціативи ESO-EAST/ANGELS в Україні. Генеральний медичний партнер проекту МЦ «Універсальна клініка «Оберіг»»

Партнери:



Координатор Проекту – Марина Віталіївна Гуляєва, моб. +38 (067) 465-56-61, mgulyayeva@gmail.com
Реєстрація на сайті: www.uabi.org.ua

Заявки для участі в науковій програмі приймаються до 5 вересня | **www.uabi.org.ua** | Тези приймаються до 30 вересня

Передплатити журнал «СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ»

можна у будь-якому відділенні «Укрпошти» за передплатним каталогом у розділі «Охорона здоров'я. Медицина», а також у редакції «Видавничого дому «Здоров'я України» (тел. (044) 364-40-28)



передплатний індекс – 49291

НАРЕШТІ!

ТіараТріо®

УВАГА!

ПЕРША В УКРАЇНІ

3-КОМПОНЕНТНА ГЕНЕРИЧНА КОМБІНАЦІЯ

● ВАЛСАРТАНУ ● АМЛОДИПІНУ ● ГІДРОХЛОРТІАЗИДУ^{1, 2, 3, 4}



ПОТРІЙНА СИЛА⁴
ДЛЯ ПОКРАЩЕНОГО КОНТРОЛЮ АТ



ПОТРІЙНИЙ ЗАХИСТ⁴
ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ



► За українською ціною⁴

► Від лідеру довіри українців фармацевтичної компанії «Дарниця»⁵

¹ Перша генерична 3-компонентна комбінація, що містить валсартан, амлодіпін та гідрохлортіазид, зареєстрована в Україні

² За даними Державного реєстру лікарських засобів МОЗ України про зареєстровані препарати станом на 6.06.2016 р. (<http://www.drlz.kiev.ua>)

³ Дані надані ООО "Проксіма Рісерт" № 363 від 13 травня 2016 р.

⁴ <http://www.arteka.ua/article/371624>

⁵ За даними соціологічного дослідження 2015 р., репрезентативного для дорослого населення України — споживачів лікарських засобів — за показником «довіра» до суб'єктів фармацевтичної галузі

Тіара Тріо®. Р.п. №UA/15069/01/01 від 06.04.2016 р. **Склад.** 1 таблетка по 5 мг/12,5 мг/160 мг містить: амлодіпіну бесилат в перерахуванні на амлодіпін 5 мг, гідрохлортіазид 12,5 мг, валсартан 160 мг; 1 таблетка по 10 мг/12,5 мг/160 мг містить: амлодіпіну бесилат в перерахуванні на амлодіпін 10 мг, гідрохлортіазид 12,5 мг, валсартану 160 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Код АТХ C09D X01. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів з артеріальним тиском, адекватно контрольованим комбінацією амлодіпін, валсартану і гідрохлортіазиду, які застосовують у вигляді трьох окремих препаратів або у вигляді двох препаратів, один з яких є комбінованим. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини. Протипоказано вагітним та жінкам, які планують завагітніти. **Порушення функції печінки, біліарний цироз або холестаз.** Тяжкі порушення функції нирок, анурія, перебування на діалізі. **Супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном** пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок. **Рефрактерна гіпокальціємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія.** Тяжка гіпотензія. Шок, включаючи кардіогенний. **Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка.** Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Не призначають дітям. **Побічні реакції.** Можливі реакції з боку системи крові та лімфатичної системи (агранулоцитоз, пригнічення кісткового мозку, зниження рівнів гемоглобіну і гематокриту, гемолітична анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія), з боку імунної системи (гіперчутливість), з боку метаболізму та живлення (анорексія, гіперкальціємія, гіперглікемія, гіперліпідемія, гіперурикемія, гіперхлоремічний алкалоз, гіпокаліємія, гіпомagneмія, гіпонатріємія, посилення метаболічних ознак діабету), з боку психіки (депресія, безсоння або порушення сну, зміни настрою, знятоволість), з боку нервової системи (порушення координації, запаморочення, дисгевзія, екстрапірамідний синдром, головний біль, гіпертонія, летаргія, парестезія, периферична нейропатія, сонливість, синкопе, тремор), а також з боку органів зору та слуху, з боку серця та судинної системи, з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння, з боку ШКТ, печінки та жовчовивідних шляхів, з боку шкіри та підшкірних тканин, скелетно-м'язової системи і сполучної тканини, з боку нирок і сечовидільної системи, репродуктивної системи, молочних залоз та ін. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. **Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування.**

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

«Энергообеспечение» сердца в период кризиса: используем

В настоящее время уделяется большое внимание изменениям энергетического метаболизма миокарда в условиях ишемии, поскольку стандартные подходы в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ишемической природы не обеспечивают достаточного снижения риска осложнений и уменьшения выраженности симптомов в реальной практике. Оптимизация энергетического метаболизма кардиомиоцитов рассматривается как один из наиболее перспективных способов защиты миокарда от ишемического повреждения. Препарат Милдронат® (мельдоний), созданный группой исследователей Латвийского института органического синтеза под руководством профессора И.Я. Калвиныша, обладает именно таким эффектом, и интерес к нему постоянно возрастает в связи с тем, что исследования и клинический опыт открывают все новые и новые грани его применения. Роли и перспективам применения препарата Милдронат® в современной кардиологии был посвящен круглый стол с участием ведущих специалистов в этой области.

О механизмах действия и клиническом значении эффектов препарата Милдронат® мы попросили рассказать руководителя отдела сердечной недостаточности ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Леонида Георгиевича Воронкова.



— Прежде чем обсуждать механизмы действия препарата Милдронат®, следует напомнить, как изменяется процесс образования энергии в виде аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в кардиомиоцитах в условиях ишемии.

Если кратко охарактеризовать изменения метаболизма кардиомиоцитов в условиях ишемии, то следует отметить два основных неблагоприятных фактора: с одной стороны, парадоксальное в условиях недостатка кислорода доминирование более кислородо-

емкого (жирнокислотного) пути энергообеспечения миокарда, с другой — активация анаэробного гликолиза. В результате нарастают нарушения процессов производства/транспорта АТФ, повреждаются клеточные структуры, нарушаются функции кардиомиоцитов, и все эти изменения приобретают при определенных обстоятельствах необратимый характер.

Теперь давайте рассмотрим, что представляют собой механизмы действия препарата Милдронат® в условиях ишемии и за счет чего происходит оптимизация энергетического метаболизма клетки при его применении.

Фундаментальными эффектами препарата Милдронат® в условиях снижения обеспечения миокарда кислородом являются уменьшение тканевой концентрации карнитина и ограничение возможности его использования для транспорта и накопления длинноцепочечных жирных кислот (ЖК) в митохондриях. Таким образом, предотвращается повреждающее действие длинноцепочечных ЖК на митохондриальные структуры и улучшаются условия для синтеза АТФ. Милдронат® также обладает способностью уменьшать реабсорбцию карнитина в почках. Именно со снижением внутриклеточной концентрации карнитина связано защитное действие препарата Милдронат® по отношению к миокарду и скелетным мышцам, находящимся в условиях кислородного голодания и энергодифицита. Кроме того, в организме повышается концентрация гамма-бутиробетанина и, соответственно, стимуляция активности эндотелиальной NO-синтазы — фермента, ответственного за синтез эндотелием молекул оксида азота (NO). В свою очередь, NO принадлежит ключевая роль в обеспечении нормальной функции эндотелия, заключающейся в антиагрегатной и антипролиферативной активности, а также адекватной вазодилатации. Кроме того, доказано, что Милдронат® обладает антиоксидантным эффектом, что также вносит немалый вклад в улучшение функционирования дыхательной цепи переноса электронов, в процессе которой производится АТФ.

Улучшение процесса биосинтеза энергии в ишемизированном миокарде способствует устранению избытка недостаточно используемого ацетилкоэнзима А, который вновь начинает активно потребляться для синтеза АТФ. Это сопровождается активацией процесса аэробного гликолиза, требующего меньшего количества кислорода в сравнении с окислением ЖК, что создает предпосылки для устранения дисбаланса между доставкой кислорода к клеткам и его потреблением, лежащего в основе ишемии миокарда.

В то время как на фоне терапии препаратом Милдронат® активируется аэробный гликолиз, интенсивность анаэробного гликолиза с его крайне неблагоприятными в условиях ишемии последствиями для кардиомиоцита уменьшается (рис.). В конечном итоге все вышеперечисленные эффекты препарата Милдронат® способствуют предупреждению каскада патогенных биохимических реакций, обуславливающих повреждение и функциональную несостоятельность кардиомиоцитов, находящихся в ишемизированной зоне.

Не меньший интерес вызывает механизм антиатерогенного эффекта препарата Милдронат®, заключающийся в следующем: обмен четвертичных аминов, в том числе карнитина, завершается метаболизацией в кишечнике до триметиламина, а в дальнейшем — в печени до триметиламиноксида (ТМАО), обладающего провоспалительным и атерогенным действием. В свою очередь, ТМАО участвует в транспорте холестерина, ускоряя атерогенез. Доказано, что концентрация ТМАО в плазме крови коррелирует с риском сердечно-сосудистых событий (Z. Wang et al., 2014; W. Tang et al., 2013). Концентрация карнитина в плазме крови также прямо ассоциируется с риском кардиоваскулярных катастроф (R.A. Koeth et al., 2013). Милдронат® является средством, способствующим снижению концентрации ТМАО путем ингибирования синтеза его предшественника триметиламина кишечной микробиотой (J. Kuka et al., 2014).

Существует возможность, что в будущем карнитинредуцирующая терапия с помощью препарата Милдронат® станет одной из стратегий, направленных на торможение развития и прогрессирования атеросклероза.

Таким образом, применение препарата Милдронат® при сердечно-сосудистых заболеваниях ишемической природы является патогенетически оправданным.

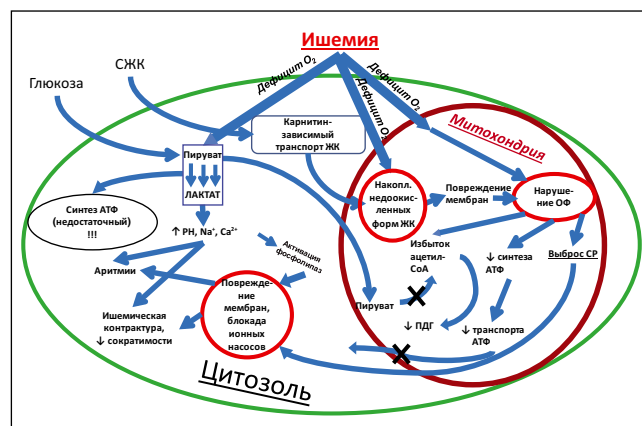


Рис. Схема нарушений энергетического метаболизма кардиомиоцита при его ишемии

Примечания. ЖК — жирные кислоты; СЖК — свободные жирные кислоты; АТФ — аденозинтрифосфорная кислота; ПДГ — пируватдегидрогеназа; ОФ — окислительное фосфорилирование; СР — свободные радикалы; — увеличение; — уменьшение.

О том, какие данные накоплены в отношении эффективности препарата Милдронат® в лечении острых и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС), мы попросили рассказать заведующего кафедрой внутренних и профессиональных болезней Киевского медицинского университета УАНМ, доктора медицинских наук, профессора Валерия Владимировича Батушкина.

— Проблема сохранения жизнеспособности миокарда и восстановления его функциональной активности в случае острой



ишемии остается одной из наиболее важных в современной кардиологии. Жизнеспособность и восстановление функциональной активности миокарда при остром инфаркте миокарда (ИМ) в условиях гипоксии и оксидантного стресса определяются возможностью сохранения на необходимом уровне синтеза АТФ, и достигнуть этого можно путем уменьшения потребности миокарда в кислороде. В свою очередь, для уменьшения потребности ишемизированного миокарда в кислороде сегодня используют корректоры метаболизма, которые снижают потребность клетки в кислороде для синтеза АТФ. Одним из таких препаратов является Милдронат® (мельдоний) (АО «Гриндекс», Латвия).

Метаболическая терапия острого коронарного синдрома, в частности ИМ, в виде применения внутривенной формы мельдония выступает (через снижение тканевой концентрации карнитина в условиях ишемии) в качестве регулятора энергетического метаболизма миокарда, угнетая окисление ЖК (потенциально неблагоприятный в таких условиях путь энергообразования) и одновременно активизируя другой путь (биологически более благоприятный для ишемизированной ткани) — окисление глюкозы. Таким образом предупреждается каскад патогенных биохимических реакций, обуславливающих повреждение и функциональную несостоятельность кардиомиоцитов в ишемизированной зоне.

Помимо вышеперечисленных эффектов, мельдоний обладает еще одним важным свойством: препарат улучшает функцию эндотелия сосудов путем увеличения синтеза NO — ключевой молекулы в обеспечении физиологической регуляции эндотелиальной функции. NO обеспечивает достаточный резерв вазодилатации, препятствует внутрисосудистому тромбообразованию, локальному сосудистому воспалению и клеточной пролиферации. Кроме того, NO поддерживает функцию ангиогенеза, то есть образование новых капилляров в зонах сосудистого и тканевого повреждения. Таким образом, препарат Милдронат® обладает вазодилатирующим эффектом и способностью улучшать эндотелийопосредованную регуляцию тонуса сосудов.

Первые положительные результаты применения мельдония при остром ИМ были получены в начале 1990-х гг. (А.В. Виноградов, 1991; Г.П. Арутюнов, 1992). Авторы работ сообщали, что добавление препарата Милдронат® к стандартной терапии ИМ приводило к снижению частоты ранних осложнений

(кардиогенного шока, левожелудочковой недостаточности, нарушения ритма и проводимости, острой аневризмы сердца) и, главное, к снижению уровня летальности. В ходе дальнейших исследований сроки терапии препаратом Милдронат® при остром ИМ были значительно увеличены — как минимум до 2 нед. Одно из таких исследований провели М.М. Яхно и соавт. (2006), оценив 43 параметра центральной гемодинамики, характеризующих систолическую и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) и основные параметры трансмитрального и трансаортального кровотоков. Общая длительность лечения препаратом Милдронат® составила 8 нед. Авторы исследования сделали вывод, что Милдронат®, назначаемый в дополнение к стандартной терапии ИМ, снижает риск развития тяжелой острой сердечной недостаточности (СН). Один из выводов этого исследования: позитивное влияние препарата Милдронат® на динамику сегмента ST и зубца Т, что позволило увеличить физические нагрузки пациентам, начиная с 30-х суток от развития ИМ. Милдронат® продемонстрировал хорошую переносимость и способствовал улучшению качества жизни пациентов в отдаленный постинфарктный период.

И.О. Латфуллин и соавт. (2009) описали в своей работе более быструю позитивную динамику показателей электрокардиограммы у пациентов с острым ИМ на фоне терапии препаратом Милдронат® по сравнению с группой контроля. В частности, отмечался более короткий срок формирования отрицательного зубца Т. Помимо этого, авторы сообщили о наличии у препарата Милдронат® антиангинального эффекта, что обеспечило уменьшение количества пациентов со стенокардией в группе его приема.

С результатами этих исследований согласуются и наши собственные данные. Так, в инфарктном отделении Киевской городской клинической больницы № 5 получила лечение группа пациентов (n=28) с острым ИМ с элевацией сегмента ST после первичной ангиопластики. Милдронат® назначался в дозе 1000 мг/сут на протяжении 10 дней с последующим переходом на пероральную форму в той же суточной дозе в течение последующих 14 дней. В ранний постинфарктный период качество жизни пациентов было достоверно выше, а острая СН II-III функциональных классов (ФК) в группе терапии препаратом Милдронат® развивалась на 37% реже, чем в группе стандартной терапии (В.В. Батушкин и соавт., 2016). Мы обратили внимание на более ранние сроки роста значений статистических показателей вариабельности сердечного ритма — SDNN, RMSSD, pNN50, спектрального показателя HF и коэффициента HF/LF. Результаты оценки параметров вариабельности сердечного ритма на 10-е сутки позволили сделать вывод о более полном восстановлении активности парасимпатического звена автономной нервной системы в процессе лечения. Следует отметить, что этот процесс прямо коррелирует с более благоприятным течением ИМ на госпитальном этапе (R.E. Kleiger et al., 2002). Положительные результаты терапии оказывали благоприятное влияние на эмоциональное состояние больных и способствовали уменьшению степени их психологического напряжения согласно оценке по шкале HADS. Кроме того, наблюдалось существенное улучшение центральной гемодинамики, которое проявлялось уменьшением конечно-диастолического размера и увеличением фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Восстановление ударного и минутного объемов, выраженный прирост максимальной скорости потока VE и времени замедления скорости потока в фазу диастолического наполнения DTE, менее выраженное снижение времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) уже на первой неделе лечения свидетельствовали о торможении процесса патологического постинфарктного ремоделирования под влиянием препарата Милдронат®. Таким образом, данные исследований и клинический опыт подтверждают целесообразность рассмотрения использования мельдония в схеме лечения пациентов с острым ИМ для уменьшения последствий критической ишемии.

Не менее актуальной проблемой в кардиологии является и эффективное влияние на симптомы стенокардии у пациентов со стабильным течением ИБС: несмотря на разнообразие и доступность антиангинальных препаратов, результаты лечения таких больных трудно назвать удовлетворительными.

Милдронат® продемонстрировал свою эффективность и у этой категории пациентов. Установлено, что на фоне терапии препаратом Милдронат® улучшается толерантность к физической нагрузке с увеличением объема выполненной работы и максимального потребления кислорода на пороговом уровне нагрузки (Р.С. Карпов и соавт., 2000); снижается частота ангинозных приступов (И. Скарда и соавт., 2001) и уменьшается потребность в дополнительном приеме нитроглицерина (Н.П. Кутишенко и соавт., 2005). Наиболее значимый вклад в доказательную базу препарата Милдронат® в области лечения пациентов со стабильной стенокардией был сделан благодаря проведению проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования MILSS II, в котором были подтверждены все вышеуказанные эффекты препарата и определена его оптимальная доза у данной категории больных (1000 мг/сут), а также продемонстрирован благоприятный профиль безопасности, в том числе и у пациентов пожилого возраста.

Возможности улучшения течения ИБС после реваскуляризации миокарда с помощью кардиореабилитационных мероприятий, а также роль мельдония в этих мероприятиях мы обсудили с ведущим научным сотрудником отдела инфаркта миокарда и восстановительного лечения ГУ «ННЦ «Институт кардиологии

эффективные «энергоносители»

им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», доктором медицинских наук, профессором Ириной Эдмундовной Малиновской.

— Комплексная кардиореабилитация, включающая регулярные физические нагрузки, оптимизацию образа жизни и питания, контроль массы тела и метаболических показателей, санаторное лечение, а также медикаментозную терапию, — одна из перспективных, однако не до конца реализованных возможностей



улучшения течения ИБС после проведения вмешательства на коронарных сосудах. Использование метаболических корректоров является важной частью реабилитационной программы пациентов, перенесших ИМ и вмешательства на коронарных артериях. Назначение этих препаратов целесообразно на всех этапах кардиореабилитации, и, как показали клинические исследования, они эффективны уже на самых ранних стадиях развития ИМ, а также в периперационный период при проведении аортокоронарного шунтирования (АКШ) или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Следует отметить, что сами по себе эти процедуры сопряжены с определенным риском: в частности, одним из осложнений является реперфузионное повреждение миокарда, который «привык» функционировать в условиях хронической ишемии. В связи с этим проведение вмешательств на коронарных артериях требует, кроме стандартной терапии, дополнительной защиты миокарда, и эту задачу помогает решить корректор метаболизма Милдронат®.

Эффекты препарата Милдронат® у пациентов со стабильной ИБС, подвергавшихся коронарной реваскуляризации, изучались в нескольких клинических исследованиях. Основанием для этого стали полученные ранее данные о его антиишемическом и вазопротекторном эффектах. Кроме того, препарат Милдронат®, «обучая» клетки выживать в условиях ишемии путем использования глюкозы для синтеза энергии, обеспечивает эффект прекодиционирования, то есть устойчивость клеток к повреждению при повторной ишемизации (например, при стенокардии напряжения). Фармакологическое прекодиционирование обеспечивает более стабильный энергообмен в условиях ишемии и, как следствие, уменьшение зоны некроза и увеличение площади жизнеспособного миокарда. В исследовании И.Г. Гордеева и соавт. показано, что у пациентов со стабильной стенокардией II-III ФК и планируемым АКШ (в условиях искусственного кровообращения) или ЧКВ добавление препарата Милдронат® к стандартной терапии в предоперационный период способствует снижению концентрации в крови продуктов свободнорадикального окисления. В другой работе этих же авторов назначение препарата Милдронат® в дозе 750 мг/сут на протяжении 3 дней и в последующем 750 мг 2 р/нед перед запланированными АКШ или ЧКВ приводило к улучшению общей и локальной сократимости миокарда еще до проведения вмешательства с дальнейшей позитивной динамикой в послеоперационный период. Кроме того, данный подход ассоциировался с уменьшением послеоперационной дисфункции ЛЖ, вызванной реперфузией во время реваскуляризации. После проведения вмешательства прием препарата Милдронат® может быть продолжен на усмотрение врача и в дальнейшем рекомендован для курсовых приемов в стандартных дозах.

Таким образом, препарат Милдронат® проявляет эффективность на всех этапах кардиореабилитации пациентов с ИБС, включая пред- и постоперационный периоды.

Тему применения препарата Милдронат® в составе комплексной реабилитации у пациентов с ИБС продолжает следующий участник круглого стола — профессор кафедры внутренней медицины № 2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук Елена Витальевна Солейко.



— Постинфарктный период характеризуется высоким риском развития различных осложнений, среди которых часто встречается хроническая постинфарктная аневризма сердца (ХПАС). Комплексная реабилитация у пациентов с ИБС включает мероприятия, направленные на повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение обменных процессов в миокарде, повышение максимального потребления кислорода сердечной мышцей и его оптимальное использование. Большую роль в достижении этих целей играют физические тренировки с учетом индивидуальных особенностей пациентов, а также медикаментозная терапия, в частности прием препарата Милдронат®, который «тренирует» сердечную мышцу и обладает рядом других позитивных эффектов.

В нашем исследовании изучали эффекты препарата Милдронат®, назначаемого в дозе 500 мг 2 р/сут в составе комплексного восстановительного лечения пациентам с ИБС, со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, хронической СН (ХСН), перенесшим ИМ, с ХПАС, которые проходили курс санаторного лечения и реабилитации. Период наблюдения составил 3 нед.

В процессе трехнедельного реабилитационного курса у всех участников исследования — и в группе приема препарата Милдронат®, и в группе стандартной терапии — существенно улучшилось самочувствие: уменьшились одышка, количество

приступов стенокардии, появилось субъективное ощущение повышения переносимости физических нагрузок. Однако только у больных, получавших в дополнение к стандартной терапии Милдронат®, эти изменения сопровождались улучшением результатов теста с 6-минутной ходьбой. В группе стандартного лечения не было получено объективного подтверждения повышения толерантности к физическим нагрузкам.

В ходе исследования также было отмечено, что у пациентов, принимавших Милдронат®, произошло снижение индекса массы тела (за счет уменьшения толщины жировой прослойки на уровне пупка) в тех случаях, когда исходно он был выше нормы. На фоне приема препарата Милдронат® в результате программы комплексной реабилитации также достоверно увеличился диаметр мышцы голени. В группе стандартного лечения данных эффектов не наблюдали. Следует отметить, что потеря массы тела является одним из процессов, определяющих состояние поперечно-полосатых мышц.

Дисфункция поперечно-полосатых мышц обусловлена уменьшением количества активных капилляров в единице объема и формированием преимущественно анаэробного пути производства энергии. На клеточном уровне функциональная недостаточность мышц характеризуется перестройкой митохондрий. Вышеуказанные процессы проявляются в первую очередь невозможностью развития достаточного усилия.

Патогенетически обоснованным подходом, направленным на оптимизацию обмена энергии в миокарде при ишемии и реперфузии, является «переклочение» ресинтеза АТФ с метаболизма ЖК на метаболизм глюкозы. Как известно, таким эффектом обладает Милдронат®.

Это позволяет говорить о влиянии препарата Милдронат® на процессы пластического обмена. Кроме того, установлено, что Милдронат® способствует улучшению условий транспорта кислорода за счет влияния на лигандный спектр гемоглобина, механическую резистентность эритроцитов и реологические свойства крови. Терапия препаратом Милдронат® способствует повышению толерантности тканей организма к гипоксии, особенно тканей почек, головного мозга и скелетной мускулатуры, гипоперфузии которых в значительной степени обуславливает клиническую симптоматику СН.

Таким образом, Милдронат® оказывает стимулирующее влияние на экстракардиальные механизмы компенсации гемодинамических расстройств, и в нашем исследовании это внесло значимый вклад в улучшение толерантности к физическим нагрузкам, уменьшение выраженности неприятных субъективных ощущений при нагрузках по сравнению с пациентами в группе стандартной терапии.

Следует отметить, что у пациентов, принимавших Милдронат®, в ходе лечения произошло и достоверное увеличение показателей сократительной функции сердца (ФВ ЛЖ) по сравнению с исходными показателями и показателями в группе стандартной терапии, что сопровождалось снижением ФК СН.

В конце выполнения программы комплексной реабилитации пациенты, принимавшие препарат Милдронат®, отмечали повышение жизнеспособности (прилив жизненных сил), социальной активности, улучшение психического состояния и общей оценки здоровья по сравнению с пациентами из группы стандартной терапии.

Таким образом, включение препарата Милдронат® в дозе 500 мг 2 р/сут в состав комплексного восстановительного лечения пациентов с ИБС оказывает достоверное положительное влияние на их клинко-гемодинамический статус, уменьшая одышку, количество приступов стенокардии, субъективное ощущение повышения переносимости физических нагрузок, увеличение ФВ ЛЖ, снижение длительности и частоты безболевой ишемии. Использование препарата Милдронат® в составе комплексного восстановительного лечения пациентов с ИБС расширяет их лечебный потенциал в виде улучшения результатов теста с 6-минутной ходьбой, снижения индекса массы тела, увеличения диаметра мышцы голени, снижения ФК СН, улучшения всех составляющих качества жизни.

О доказательной базе и эффектах препарата Милдронат® при дисфункции ЛЖ и коронарогенной хронической СН (ХСН) мы попросили рассказать заведующего кафедрой пропедевтики внутренней медицины ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктора медицинских наук Алексея Александровича Ханюкова.



— Коронарогенная дисфункция ЛЖ (или ишемическая кардиомиопатия) является наиболее частой причиной развития ХСН. Возникающее после ИМ ремоделирование ЛЖ сопровождается снижением ФВ ЛЖ.

Несмотря на использование внушительного арсенала препаратов, рекомендованных для лечения пациентов с ХСН, клинический прогноз таких больных остается серьезным и характеризуется высоким риском госпитализаций и смерти. Это обуславливает поиск средств, дополнительное назначение которых могло бы способствовать улучшению клинического состояния пациентов и течения заболевания.

Для использования препарата Милдронат® в схеме терапии коронарогенной ХСН имеется ряд причин, а именно: 1) наличие эпизодов ишемии миокарда, часто бессимптомных и усугубляющих нарушения сократимости ЛЖ; 2) при ХСН изменения метаболизма кардиомиоцитов, наблюдающиеся

на фоне ишемии, вносят существенный вклад в хронический процесс дегенерации сердечной мышцы; 3) феномен гибернированного миокарда играет существенную роль в формировании систолической дисфункции ЛЖ у больных ИБС.

Механизм оптимизации энергообеспечения миокарда, присущий препарату Милдронат®, выглядит привлекательно с точки зрения потенциального влияния на структурно-функциональное состояние миокарда при ХСН, прежде всего обусловленной ИБС. Убедительное подтверждение этому получено как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях.

В 1993-1997 гг. было выполнено первое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором лечение препаратом Милдронат® у пациентов с ХСН на фоне ИБС ассоциировалось со снижением ФК СН, достоверным повышением продолжительности ВЭМ-теста и снижением суммарного числа желудочковых эктопических сокращений за сутки.

А.В. Недошивин и соавт. (1990) наблюдали достоверное увеличение ФВ, уменьшение объема ЛЖ, возрастание толерантности к нагрузке при назначении препарата Милдронат® в дозе 1,0 г/сут в дополнение к базисному лечению. Через 30 дней терапии отмечали ее влияние на показатели эхокардиографии и переносимости физической нагрузки у пациентов с коронарогенной ХСН II-III ФК по NYHA и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ≤45%). Следует отметить, что способность выполнять физические нагрузки пациентами с ХСН является важнейшим критерием качества их жизни.

В Латвии и Литве было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (V. Dzerve, D. Matison et al., 2005) в трех параллельных группах для оценки эффективности и безопасности препарата Милдронат® в сочетании с двумя дозами лизиноприла (5 и 20 мг) в сравнении с лизиноприлом в дозе 20 мг у пациентов с ХСН на фоне ИБС и эхокардиографически верифицированной дисфункцией ЛЖ. Через 3 мес терапии сделан вывод о статистически значимом преимуществе обоих подходов с применением метаболического корректора по сравнению с монотерапией лизиноприлом в отношении влияния на ФВ ЛЖ, переносимость нагрузки, клиническую симптоматику и качество жизни пациентов. Таким образом, именно факт наличия препарата Милдронат® в испытываемой комбинации, а не величина дозы входящего в нее лизиноприла, обеспечила ее преимущество перед монотерапией ингибитором АПФ.

Более поздние исследования с применением препарата Милдронат® у пациентов с постинфарктной систолической дисфункцией ЛЖ, уже получавших современное, более совершенное лечение, позволили констатировать сохранение его ранее продемонстрированных благоприятных клинко-гемодинамических эффектов и преимуществ.

Так, у постинфарктных пациентов с ФВ ЛЖ ≤40%, получавших базисные современные препараты (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, спиронолактон, диуретики, статины), добавление препарата Милдронат® на протяжении 6 нед к стандартному лечению приводило к достоверному уменьшению по сравнению с группой стандартной терапии пиковой скорости наполнения ЛЖ, что свидетельствовало об улучшении его систолической функции. (И.В. Сергиенко и соавт., 2007).

12-недельный прием препарата Милдронат® в составе базисной терапии постинфарктных больных сопровождался, в отличие от пациентов группы сравнения, достоверным снижением ФК по NYHA, увеличением дистанции 6-минутной ходьбы, пороговой мощности ВЭМ-нагрузки, уменьшением размера левого предсердия, улучшением качества жизни по данным Миннесотского опросника (М.Е. Стаценко и соавт., 2005). Наиболее обширная доказательная база относительно влияния препарата Милдронат® на морфофункциональное состояние сердца пациентов с ХСН в условиях современных стандартов ее фармакотерапии получена в исследовании В.А. Визира и А.Е. Березина (2012). В этом исследовании терапия препаратом Милдронат® в дозе 1000 мг/сут у пациентов с ИБС и ХСН с существенно сниженной ФВ ЛЖ (в среднем — 30%) на протяжении 3 мес ассоциировалась с достоверным возрастанием ФВ ЛЖ. Авторы пришли к выводу, что назначение препарата Милдронат® в дополнение к стандартной фармакотерапии оказывает благоприятное влияние на тотальную и локальную функцию ЛЖ и ограничивает процессы его ремоделирования.

Следует отметить, что двойной механизм действия препарата Милдронат® (улучшение систолической функции ЛЖ с одной стороны и оптимизация энергетического метаболизма скелетных мышц — с другой) играет важную роль в повышении качества жизни больных ХСН. Хроническое нарушение метаболизма скелетных мышц при ХСН проявляется в снижении их силы и выносливости, выраженность которого коррелирует со смертностью пациентов при их длительном наблюдении. Милдронат® способен как улучшать у таких пациентов эндотелийзависимый компонент регуляции периферического кровотока, так и повышать работоспособность мышц нижних конечностей в условиях гипоксии.

Представленные данные свидетельствуют, что Милдронат® является перспективным средством в лечении ХСН, дополнение которым стандартной схемы ее фармакотерапии позволяет рассчитывать на улучшение функции ЛЖ, переносимости физических нагрузок и качества жизни пациентов.

Таким образом, корректор метаболизма — препарат Милдронат® может применяться на различных этапах развития сердечно-сосудистых заболеваний ишемической природы, начиная с острых форм ИБС и заканчивая ХСН. Воздействуя на важнейшие звенья патогенеза ишемии миокарда, Милдронат® в составе комплексной терапии этих заболеваний способствует улучшению исходов и повышению качества жизни пациентов.

Подготовила **Наталья Очеретяная**





Статины при остром коронарном синдроме: вторичная профилактика или экстренная помощь?

За последние 10-15 лет накоплен большой массив данных о так называемых **плейотропных эффектах статинов**, которые наблюдаются независимо от их основного предназначения – **снижать атерогенный холестерин крови**. Показано, что статины не только уменьшают прогрессирование атеросклероза сосудов, но и ингибируют различные патологические пути и процессы, приводящие к дестабилизации атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и развитию острого коронарного синдрома (ОКС). Статины оказывают воздействие на механизмы эндотелиальной дисфункции, участвуют в каскадах системного воспалительного ответа, коагуляции и тромбообразования. В серии проспективных контролируемых исследований препараты этой группы продемонстрировали безопасность, а в некоторых – и способность улучшать исходы при раннем назначении после ОКС. Кроме того, публикуются работы, в которых показаны положительные эффекты статинов не только как средства вторичной профилактики, но и как непосредственной терапии инфаркта миокарда (ИМ) в острой фазе, у клинически нестабильных пациентов.



Данные последних исследований мы попросили прокомментировать модератора нашей рубрики, член-корреспондента НАМН Украины, руководителя отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Александра Николаевича Пархоменко.

Статины для ранней вторичной профилактики

В многочисленных наблюдательных исследованиях (RIKS-HIA, GUSTO IIb, PURSUIT и др.) раннее начало приема статинов после ОКС ассоциировалось с улучшением исходов, в том числе с меньшей смертностью в первые 6-12 мес наблюдения. Эффекты статинов при ОКС изучались в нескольких проспективных исследованиях. Не все из них подтвердили, что статины уменьшают частоту повторных больших сердечно-сосудистых событий после ОКС (табл.). А точнее, это справедливо только в отношении дозы 80 мг/сут аторвастатина, которая улучшала исходы в исследованиях MIRACL (по сравнению с плацебо) и PROVE-IT (по сравнению с более «легким» режимом гиполипидемической терапии – правастатином в дозе 40 мг).

Также опубликовано несколько метаанализов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с ранним назначением статинов при ОКС. Они четко показали, что назначение статинов не влияет на частоту нефатальных ИМ, инсультов и показатели смертности в первые 4 мес после ОКС. Но в более поздний период защитный эффект становится отчетливым, достигает статистической достоверности на шестом месяце терапии и длится до 2 лет (такой была максимальная длительность исследований). Относительный риск повторного ИМ, инсульта или смерти у пациентов,

принимавших статины, уменьшался на 16% (N. Vale et al., 2011; M. Briel et al., 2012).

При наличии этих доказательств (полученных более 10 лет назад) и рекомендаций класса IA назначать статины как можно раньше (в европейских и американских руководствах по ведению пациентов с ОКС) вызывает недоумение низкий процент пациентов, которые принимают интенсивную (40-80 мг аторвастатина или 20-40 мг розувастатина) терапию после перенесенного ОКС. И эта проблема актуальна не только для Украины, но и для специализированных кардиологических клиник США и Канады (J.R. Shiu, G.J. Pearson et al., 2012; R. Bukata, 2015).

Следует отметить, что вышеупомянутые исследования статинов при ОКС были рассчитаны на раннее начало терапии – в первые дни после госпитализации, но не в отделении интенсивной терапии. До приема первой дозы большинство пациентов были стабилизированы, а в некоторых исследованиях стабильная гемодинамика была обязательным критерием включения. Учитывая многочисленные нелипидные эффекты статинов, способствующие стабилизации бляшек и их заживлению после недавно перенесенного разрыва (именно повреждение атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием является причиной ОКС и внезапной смерти), а также их антикоагулянтные и антиагрегантные свойства, есть все основания ожидать пользу от применения статинов в острейшей фазе ОКС, у нестабильных пациентов, начиная с отделения реанимации и интенсивной терапии или катетеризационной лаборатории.

Статины в неотложной терапии ОКС: экспериментальные и клинические предпосылки

S. Hayashidani и соавт. (2002) были среди первых экспериментаторов, обнаруживших положительные эффекты статинов сразу после начала ишемии миокарда. В эксперименте с перевязкой коронарной артерии

лучше выживали мыши, которым немедленно после наложения лигатуры вводили дозу флувастатина. Bell и Yellon на изолированном мышинном сердце продемонстрировали свойство аторвастатина уменьшать зону реперфузионного повреждения миокарда (R.M. Bell, D.M. Yellon, 2003). Эти результаты подтвердило исследование in vivo, в котором симвастатин предотвращал реперфузионное поражение при экспериментальном инфаркте у крыс (S. Wolfrum et al., 2004).

Авторы обсуждают возможные механизмы «быстрых» эффектов статинов при ОКС. Во-первых, положительное влияние статинов на эндотелиальную функцию в фазу ишемии, по-видимому, не связано с регулированием матричных РНК (мРНК), кодирующих эндотелиальную NO-синтазу (eNOS). Ранее было установлено, что этот путь требует нескольких часов (U. Laufs et al., 1998). Быстрое повышение активности eNOS объясняется влиянием статинов на сигнальный путь PI 3-kinase/Akt, который обеспечивает фосфорилирование eNOS в течение минут.

В клинических исследованиях получены данные о влиянии статинов на липидный профиль и воспаление уже в первые 24 ч ОКС. В пилотном проспективном исследовании первую дозу церивастатина назначали при поступлении пациентов с ОКС и уже через сутки получали достоверное снижение уровней С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 по сравнению с контрольной группой (P. Ostadal et al., 2003).

Иранские исследователи изучали влияние высоких и низких доз аторвастатина на уровень высокочувствительного СРБ у пациентов с ОКС. Аторвастатин в дозе 40 мг/сут у пациентов с ОКС наряду со снижением содержания в крови атерогенного холестерина липопротеинов низкой плотности существенно снижал уровень высокочувствительного СРБ, отражающий острую фазу воспалительной реакции. Правда, это не повлияло на клинические исходы в группах высокодозовой и низкодозовой терапии аторвастатином, что, по-видимому, обусловлено недостаточной статистической мощностью исследования (B. Zamani et al. Int. J. Res. Med. Sci. 2016).

Если раньше считалось, что эффект снижения уровня холестерина наступает через несколько недель терапии статинами, то сегодня исследователи говорят о вмешательстве в липидный обмен в масштабах дней и часов. Такая картина особенно характерна для больных ОКС. При назначении флувастатина в дозе 80 мг пациентам с ОКС уже через сутки наблюдали достоверное снижение уровней общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности на 14,5; 17,2 и 10% соответственно по сравнению с контрольной группой (P. Ostadal et al., 2007). D. Vondrakova и соавт. повторили эти результаты с 80 мг аторвастатина (2010). В отличие от исследований по длительной терапии статинами, обращает на себя внимание снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности у пациентов с ОКС, что авторы объясняют не действием статинов, а естественной реакцией в острой фазе ишемии (P. Ostadal, 2012). Возможно, быстрое снижение атерогенных фракций холестерина под влиянием первой дозы статина имеет значение в механизмах стабилизации коронарных бляшек при ОКС. Терапия статинами при длительном их использовании способна стабилизировать атероматозную бляшку, уменьшить ее объем и положительно повлиять на другие параметры, что было показано в метаанализе исследований с внутрисосудистой ультразвуковой оценкой морфологии атером (M. Banach et al., 2015).

В серии экспериментов показаны антитромботические свойства статинов, их влияние на протромбиновый фрагмент (F1+2), фибриноген и комплекс тромбин-анти тромбин III, за счет чего подавляется образование тромбина у пациентов с пограничными или высокими значениями холестерина (A. Szczeklik et al., 1999; J. Musial et al., 2001). Статины влияют не только

Таблица. Основные РКИ с ранним началом профилактики повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ОКС					
Исследование	Количество пациентов	Режимы терапии статинами	Время начала терапии	Первичная конечная точка	Результат
MIRACL	3086	Аторвастатин 80 мг/сут	В первые 24-96 ч	БССС	Снижение риска на 16% за 16 нед; p=0,048
PACT	3408	Правастатин 20 или 40 мг/сут	В первые 24 ч	БССС	Не получено достоверного эффекта в течение 30 дней
FLORIDA	540	Флувастатин	В первые 14 дней	Ишемия по данным ХМ ЭКГ	Не получено достоверного эффекта
A to Z	4497	Симвастатин 40 мг/сут в первый месяц, затем по 80 мг/сут	В первые 5 дней	БССС	Не получено достоверного эффекта по сравнению с отсроченным на 4 мес началом приема статина
PROVE-IT	4162	Правастатин 40 мг или аторвастатин 80 мг	В первые 10 дней	БССС	Снижение риска на 16% за 2 года в группе аторвастатина; p=0,005

Примечания. БССС – большие сердечно-сосудистые события (комбинированная конечная точка, которая включала смерть, повторный нефатальный ИМ, остановку сердца с успешной реанимацией и возвратную ишемию, потребовавшую повторной госпитализации); ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы.

на коагуляцию, но и на фибринолитическую активность крови: стимулируют синтез тканевого активатора плазминогена (ТАП) и одновременно понижают уровень ингибитора ТАП (H. Seeger et al., 2001; F. Wiesbauer et al., 2002). Предполагается, что эти эффекты могут иметь значение как при медикаментозном, так и при фармакоинвазивном лечении ОКС.

Влияние на клинические исходы

Какой бы мощной не была база экспериментальных данных о положительных эффектах статинов в острую фазу ишемии миокарда, их клиническую перспективу в лечении ОКС определяют контролируемые клинические исследования с оценкой выживаемости и частоты повторных сердечно-сосудистых событий.

Первое многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению эффектов статинотерапии, назначенной для лечения ОКС, проводилось с флувастатином в группе 156 пациентов, которым стартовую дозу препарата 80 мг назначали сразу же при поступлении в стационар (Fluvastatin in the therapy of Acute Coronary Syndrome – FACS). Двойная слепая фаза исследования длилась 30 дней, а затем пациентам предлагали продолжать прием флувастатина в открытом режиме. Первичным критерием эффективности было влияние статина на уровни провоспалительных цитокинов (СРБ, интерлейкин-6 и др.), однако они остались без изменений в обеих группах. Вместе с тем терапия флувастатином ассоциировалась с достоверно меньшей частотой комбинированной конечной точки – сердечно-сосудистых событий на протяжении года наблюдения (11,5 против 24,4% в группе плацебо; 95% доверительный интервал, ДИ 0,17–0,95; $p=0,038$). Несмотря на малую выборку и другие ограничения, результаты исследования FACS подтвердили пользу стратегии назначения статинотерапии «как можно раньше» при ОКС.

Статины в отделении интенсивной терапии?

При ИМ с элевацией сегмента ST ранняя реваскуляризация методом чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) стала стандартом лечения, улучшающим выживаемость больных. Закономерно, что интервенционные кардиологи первыми начали изучение эффектов предварительной и обычно высокой («нагрузочной») дозы статинов при ОКС. Совершенно очевидно, что здесь речь идет уже не о ранней вторичной профилактике, а о тех самых «быстрых» механизмах действия статинов, которые помогают восстановлению тканевого (миокардиального) кровотока, защищают миокард от реперфузионного повреждения, предотвращают прогрессирующее тромбообразование и уменьшают перипроцедурные осложнения на фоне перкутанных вмешательств.

Из наиболее значимых исследований следует отметить ARMYDA-ACS, в котором продемонстрировано достоверное уменьшение частоты перипроцедурных ИМ после кратковременной терапии аторвастатином у ранее не получавших статины пациентов с ОКС перед ЧКВ, а также ARMYDA-RECAPTURE, показавшее, что нагрузочная доза аторвастатина улучшает исходы у пациентов, которые до ЧКВ постоянно принимали статины.

Одной из главных проблем неотложной кардиологии является так называемый феномен «no-reflow» – «невосстановленный кровоток», который заключается в отсутствии адекватного кровоснабжения ткани миокарда после успешного восстановления проходимости инфаркт-обусловившей артерии как на фоне тромболиза, так и при проведении интервенционных вмешательств и ассоциируется с плохими исходами. На сегодняшний день патофизиология феномена «no-reflow» остается недостаточно изученной. Считается, что он имеет многофакторное происхождение. Возможные объяснения – это тромбоз и эмболизация микроциркуляторного русла ишемизированного миокарда фрагментами разрушенной бляшки и тромба с последующей местной активацией коагуляционного каскада крови и провоспалительных факторов в присутствии повышенного уровня липопротеинов, отеком клеток эндотелия сосудов в зоне реперфузии (P.H. Jones et al., 2003; B. Zhao et al., 2011; S.S. Zhou et al., 2015).

Осенью 2016 г. были опубликованы результаты корейско-американского многоцентрового рандомизированного исследования RESIST-ACS, в котором изучали эффекты нагрузочной дозы аторвастатина перед ЧКВ у пациентов с ОКС без элевации сегмента ST. Терапия

аторвастатином в нагрузочной дозе 80 мг за 12–24 ч, затем 40 мг за 2 ч до выполнения ЧКВ предотвращала микроциркуляторную дисфункцию и вторичное повреждение миокарда (Bong-Ki Lee et al. Korean Circ. J. 2016).

Китайские авторы недавно опубликовали результаты исследования, в котором изучали эффекты предпроцедурной дозы аторвастатина при ИМ с элевацией ST. Отсутствие восстановления кровотока по ангиографическим критериям TIMI ≤ 2 и MBG ≤ 1 отмечалось достоверно реже в группе пациентов, которые перед ЧКВ получали 40 мг аторвастатина. Различия по этим показателям были статистически достоверными по сравнению с контрольной группой и группой традиционного в Китае дозирования аторвастатина (20 мг). Важно также, что частота сердечно-сосудистых событий после процедуры в группе высокодозовой терапии аторвастатином была достоверно меньшей, чем в группах сравнения. По мнению авторов исследования, это можно объяснить улучшением липидного профиля, что эффективно предотвращает тромбоз микроциркуляторного русла после ИМ (W. Liu et al. Experimental and Therapeutic Medicine, 2017; 13: 97–102).

Проведенное в нашем отделе рандомизированное исследование по раннему (сразу при поступлении в стационар) применению высокоинтенсивной гиполипидемической терапии (аторвастатин 80 мг или комбинация 40 мг аторвастатина + 10 мг эзетимиба) по сравнению со среднеинтенсивной терапией (аторвастатин 40 мг или комбинация его с эзетимибом 10 мг) у больных ОКС с элевацией сегмента ST, подвергнутых интервенционному вмешательству, свидетельствует о безопасности такого лечения и преимуществах более высоких доз статинов для улучшения восстановления микроциркуляции после реперфузии (уменьшение синдрома «no-reflow» по данным ангиографического критерия MBG), уменьшения постинфарктной дилатации левого желудочка. Результаты исследования готовились к печати и докладу на Европейском конгрессе кардиологов в г. Барселона в августе 2017 г.

Можно ли представить в обозримом будущем рекомендацию давать первую дозу статина всем пациентам, которые госпитализируются с подозрением на ОКС, по аналогии с ацетилсалициловой кислотой (АСК)? Перед командой персонала отделений интенсивной терапии и инвазивных кардиологов этот вопрос стоит несколько по-иному: можно ли давать первую дозу статина всем пациентам с ОКС, учитывая то, что только части из них показано ЧКВ? И не будет ли вреда от нагрузочной дозы, если реваскуляризация по каким-то причинам откладывается или невозможна? (Как, например, нет вреда от принятой дозы АСК, если инфаркт не подтвердился). Пока соответствующие рекомендации не приняты, результаты двух метаанализов позволяют и тем и другим чувствовать себя уверенно, начиная высокодозовую терапию статинами сразу при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Пользу предварительной дозы статинов перед ЧКВ подтвердил метаанализ 13 рандомизированных исследований (G. Patti et al. Circulation, 2011; 123 (15): 1622). Правда, его недостатком было исключение больных ОКС с элевацией сегмента ST, так как исследователи считали, что в этом случае недостаточно времени, чтобы нагрузочная доза статина успела абсорбироваться и проявить свои плеiotропные эффекты до выполнения ЧКВ. Также исключались пациенты, которые уже принимали статины. Метаанализ показал, что у пациентов с ИМ без элевации ST ургентная статинотерапия снижала частоту наступления комбинированной конечной точки – смерть, ИМ, повторная реваскуляризация – на 41% (отношение шансов, ОШ 0,59; 95% ДИ 0,38–0,92; $p=0,02$). И в абсолютных цифрах результат впечатляет: 0,9% в группе статинотерапии по сравнению с 5,7% в контрольной. Посчитано, что для предотвращения одного неблагоприятного исхода нагрузочную дозу статина необходимо назначить 16 пациентам.

В более поздний метаанализ 14 РКИ (A.M. Benjo et al. Cath. Cardiovasc. Interv. 2015; 85 (1): 53) были включены данные 3146 пациентов, которые раньше не принимали статины. Нагрузочную дозу аторвастатина (80 мг) или розувастатина (20–40 мг) в этих исследованиях получали пациенты перед выполнением ЧКВ по поводу стабильной стенокардии, ОКС без элевации сегмента ST или по смешанным показаниям. Перипроцедурный ИМ (первичная конечная точка) возник у 7,5% пациентов, рандомизированных к приему нагрузочной дозы статинов, по сравнению с 15,8% случаев в контрольной группе (ОШ 0,44; 95% ДИ 0,35–0,56; $p<0,00001$).

Достоверное уменьшение частоты перипроцедурных ИМ наблюдалось в подгруппах пациентов со стабильной стенокардией (ОШ 0,33; $p<0,00001$), ОКС без элевации ST (ОШ 0,32; $p<0,0001$), а также в смешанной популяции (ОШ 0,66; $p=0,02$). Прием статина перед ЧКВ также ассоциировался с уменьшением частоты комбинированной конечной точки – смерть, спонтанный ИМ или повторная реваскуляризация (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,38–0,92; $p=0,02$), но это наблюдалось только в подгруппе пациентов с ОКС без элевации ST (ОШ 0,18; $p=0,0005$).

Дополнительный аргумент в пользу назначения первой дозы статина перед ЧКВ – это данные о снижении частоты контраст-индуцированной нефропатии в результате внутривенного введения контрастирующих препаратов для ангиографии. В исследовании PRATO-ACS назначение розувастатина в нагрузочной дозе 40 мг до выполнения коронарографии и ЧКВ с переходом на 20 мг/сут привело к значимому снижению количества случаев острого повреждения почек с 15,1 до 6,7% в последующие 3 дня. Пользу статинов подтвердил и недавний метаанализ (Y.H. Liu et al., 2015).

Статины и антитромбоцитарная терапия

Поскольку статины влияют на функцию тромбоцитов и обладают собственным антиагрегантным эффектом, закономерно встает вопрос об их взаимодействиях с компонентами антитромботической терапии, которая назначается пациентам со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и ОКС. Кроме того, известно, что один из самых популярных препаратов – аторвастатин – метаболизируется с участием фермента системы печеночного цитохрома CYP3A4 – того самого, который образует активный метаболит клопидогреля. Таким образом, возможно фармакокинетическое взаимодействие указанных препаратов, в результате чего антитромбоцитарный эффект клопидогреля может снижаться.

Хронические фармакодинамические эффекты аторвастатина и розувастатина у пациентов со стабильной ИБС и нормальной исходной агрегацией тромбоцитов на фоне двойной антитромбоцитарной терапии изучались в исследовании PEARL (F. Pelliccia et al. Eur. J. Pharmacol. 2014; 725: 18–22). В течение месяца прием статинов не повлиял на реактивность тромбоцитов.

В январе этого года опубликованы результаты рандомизированного одноцентрового открытого исследования STATIPLAT (C. Godino et al. Clinical Cardiology, 2017. DOI: 10.1002/clc.22709), в котором изучались «острые» эффекты нагрузочных доз статинов на показатели агрегации тромбоцитов у пациентов со стабильной ИБС, которым предстояло ЧКВ. Включались пациенты, принимавшие двойную антитромбоцитарную терапию – АСК и клопидогрель. Эффекты статинов оценивали в трех группах: аторвастатин 80 мг, розувастатин 40 мг и без назначения статина (контрольная). Исследование не обнаружило существенного вмешательства нагрузочных доз статинов в антитромбоцитарные эффекты хронической терапии АСК и клопидогрелем. С другой стороны, авторы поднимают вопрос о роли антитромбоцитарного эффекта статинов в улучшении исходов после ЧКВ, но пока на него нет ответа.

В исследовании ESTATE высокая доза аторвастатина перед ЧКВ также не повлияла на антиагрегантный эффект нагрузочной дозы клопидогреля, несмотря на фармакокинетическую предпосылку – конкуренцию за CYP3A4 (R.P. Kreutz et al. Clin. Pharmacol. 2016; 8: 45–50).

Таким образом, нагрузочная доза статинов, по-видимому, вполне безопасна в остром периоде ОКС, у статин-наивных пациентов и у тех, кто уже длительно принимал статины на фоне антитромбоцитарной терапии.

Вместо заключения

Несмотря на существующие доказательства пользы, превентивное применение статинов при поступлении пациента с ОКС в стационар еще не стало рутинной практикой. Исполнительный редактор американского интернет-журнала Emergency Physicians Monthly доктор Richard Bukata недавно выразил свое отношение к вопросу назначения статинов при ОКС на страницах издания: «Когда я поступлю в ваше отделение интенсивной терапии с моим ОКС, пожалуйста, дайте мне АСК и высокую дозу статина, как только я войду в эту дверь. В этой ситуации я не вижу никакого вреда, но вижу потенциальную пользу. Я не заинтересован ожидать результатов исследований, которые это окончательно подтвердят».

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

ЛИПРИМАР МИРОВОЕ ПРИЗНАНИЕ

изучен в 400 клинических
исследованиях у более
80 000 пациентов¹⁴



СИЛА

МОЩНОЕ СНИЖЕНИЕ ХС-ЛПНП^{1,2}
более 50%

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

ДОКАЗАННОЕ СНИЖЕНИЕ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РИСКОВ³⁻¹¹
для широкого круга пациентов

УВЕРЕННОСТЬ

ИЗУЧЕННЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ¹²⁻¹³
опыт, которому можно доверять

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. Wiecek 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. Bogouslavsky, A. Callahan, et al. High-Dose Atorvastatin 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, Papageorgiou 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 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 летального и 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 смешанной 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 уровня 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 выявлены 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 приеме Липримара® с циклоспорином, ниацином, фибратами, эритромицином, азольными антимикотиками, колхицином возрастает риск развития миопатии. Аторвастатин метаболизируется при помощи цитохрома P 450 3A4. Одновременное применение с ингибиторами цитохрома CYP 3A4 (эритромицин/klarитромицин, ингибиторы протеаз, дилтиазема гидрохлорид, итраконазол, грейфрутовый сок) может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Применение его с индукторами цитохрома P 450 3A4 (рифампин, эфавиренз) может снизить концентрацию аторвастатина в крови. Аторвастатин может повысить уровни дигоксина, норэпинефрина и этилэстрадиола. Взаимодействий при одновременном приеме с варфарином не выявлено. Следует избегать одновременного применения аторвастатина с циклоспорином, ингибиторами протеаз ВИЧ (тиранавир-ритонавир), с ингибитором протеазы вируса гепатита С (телапревир). С ингибиторами протеаз ВИЧ (лопинавир-ритонавир) применять с осторожностью и в наименьшей дозе. С klarитромицином, интраконазолом, ингибиторами протеаз ВИЧ (сакинавир-ритонавир, дарунавир-ритонавир, фосампренавир, фосампренавир-ритонавир) дозу аторвастатина не превышать 20 мг в сутки. С ингибитором протеазы ВИЧ (нефенавир) и ингибитором протеазы 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

Как построить с пациентом партнерские отношения и обеспечить приверженность к лечению?

Советы эксперта

Медицина – это значительно больше, чем просто медикаменты и обследования.
John Salinsky, 1987

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения около 50% пациентов не выполняют врачебных назначений. Эту же цифру подтверждают и данные зарубежной литературы: R.G. Priest и соавт. (1994) показали, что в 40-70% случаях назначенная терапия принимается только частично (10-40% от всех назначений). Данная проблема является одной из наиболее серьезных и распространенных в медицине, и без ее решения станет невозможным внедрение в клиническую практику стандартов лечения на уровне, который обеспечивал бы ожидаемое снижение заболеваемости и смертности. Совершенно очевидно, что, выписывая пациенту рецепт с препаратами для длительного приема, врач должен привести такие аргументы, которые будут способствовать сохранению приверженности к лечению. Как за короткое время, отведенное для приема в реальной амбулаторной практике, найти контакт с пациентом и те убедительные слова, которые заставят его не просто прислушаться к рекомендациям врача, но и неукоснительно их выполнять?



С этим вопросом мы обратились к старшему научному сотруднику отдела психотерапии и психосоматической медицины Украинского научно-исследовательского института социальной и судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины, заведующему кафедрой психосоматической медицины и психотерапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктору медицинских наук, профессору Олегу Созонтовичу Чабану.

Олег Созонтович, при обсуждении проблемы невыполнения пациентами врачебных рекомендаций в настоящее время используют несколько терминов: «приверженность к терапии», «комплаенс» и появившийся не так давно «конкорданс». Можно ли считать эти термины взаимозаменяемыми?

— Если следовать точному переводу с английского языка, то термины, встречающиеся сегодня в научной медицинской литературе, обозначают следующее:

1) Compliance (комплаенс) – приверженность к лечению, степень соответствия между рекомендациями врача и поведением пациента. Роль пациента при этом пассивная, поскольку установка, получаемая от врача, такова: ты выполняешь, потому что я знаю, что необходимо делать. Этот термин в настоящее время встречается все реже в связи с низкой эффективностью данной установки.

2) Adherence (точность терапии) – точное выполнение указаний врача. Предполагается более активное участие пациента, что обеспечивает лучшее выполнение врачебных назначений, однако получаемые результаты не полностью удовлетворяют врачей.

3) Therapy in concordance with patient (конкорданс, согласие) – создание совместными равноценными усилиями пациента и врача терапевтического альянса для соблюдения режима лечения.

Термин «конкорданс» в последние годы все чаще используется в зарубежных статьях и исследованиях, посвященных вопросам взаимодействия врача и пациента, поскольку установка на переговоры между равными партнерами «работает» наиболее эффективно, приводя к самым лучшим результатам. С точки зрения концепции конкорданса даже то, что пациент информирует своего врача о решении не принимать больше назначенную терапию, – это положительный момент и проявление партнерских отношений. Такой шаг свидетельствует о том, что пациент доверяет специалисту, готов к обсуждению причин отказа от приема препарата и плана дальнейшего лечения, не отказывается от него в целом.

Выражение «партнерские отношения» стало уже привычным для врачей. Но, наверное, очень немногие из них могут утверждать, что смогли установить такие отношения со своими пациентами...

— Конечно, это непростая задача, ведь даже первый шаг к формированию таких отношений – установление контакта с пациентом – не всегда бывает успешным, и это считается сегодня наибольшей проблемой, с которой сталкиваются врачи в своей практике. Заметьте: не постановка диагноза, не разработка схемы лечения, не доступность препаратов, а установление контакта с пациентом. Действительно, современные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний значительно

облегчают работу врача: в большинстве случаев необходимо лишь неукоснительно следовать установленному алгоритму, а препараты, применяемые во всем мире для лечения основных социально значимых заболеваний, доступны и в Украине. Однако в руководствах не прописано, как установить контакт с пациентом, добиться, чтобы он услышал врача и сделал осознанный выбор в пользу длительной терапии, ведь универсального алгоритма не существует. Тем не менее над проблемой можно успешно работать. Но сначала рассмотрим основные причины неудач в установлении контакта с пациентом.

Одна из таких причин – искаженное представление пациента о модели медицины. Вспомните, какое количество сериалов на медицинскую тему появилось в последние годы. И ни один из них, независимо от жанра, не соответствует реальности. В результате пациент приходит в клинику, имея, как ему кажется, полное представление о том, как ее сотрудники, включая лечащего врача, должны себя вести и что делать, начиная с этапа диагностики. На несоответствие реальной модели с той, которая существует в его представлении, пациент, естественно, реагирует, а тип реакции зависит от типа личности, и врач должен быть к этому готов.

Какие приемы можно использовать на этапе установления контакта с пациентом?

— Эти приемы давно известны, и не только психологам и психотерапевтам. Однако, как ни странно, о них приходится напоминать не только студентам, но и врачам. Вот, например, несколько простых вещей, которые гарантированно повышают доверие пациента к врачу и о которых врачи нередко забывают: вымыть руки перед осмотром; продемонстрировать использование одноразовых или стерильных инструментов; не суетиться; спокойно и размеренно разговаривать, встречаясь глазами с пациентом и периодически улыбаясь; использовать понятные пациенту термины и выражения; мягко шутить на серьезные темы. Это гораздо больше значит для пациента, чем врач иногда может себе представить. Как показывают опросы пациентов, имея возможность выбрать идеального доктора, они в первую очередь пользовались бы такими критериями, как ум, увлеченность работой, внимание. Но парадокс заключается в том, что после общения с врачом пациенты прежде всего оценивают его доброту и отзывчивость. Интересно, что неформальные платежи в системе здравоохранения со стороны пациентов – это чаще всего вознаграждения за доброе отношение к ним персонала (около 45%), гораздо реже – за качество медицинской помощи и еще реже – за профессионализм врачей (10-11%). Таким образом, атмосфера приема является главным фактором, влияющим на решение пациента сделать неформальную («скрытую») оплату труда медицинского персонала.

Составляющие психологии атмосферы приема известны, и им можно посвятить отдельную публикацию, а в этой просто перечислим их:

- поведение медицинского персонала, проявление участия, искренние улыбки;
- индивидуальное сопровождение (крайне эффективно!);
- тишина и покой;
- хорошее настроение персонала или по крайней мере его имитация;
- обязательное соблюдение затрат времени на пациента;
- демонстрация соблюдения требований санитарии и гигиены;
- демонстрация использования одноразовых средств и инструментов;

- наличие сложного современного медицинского оборудования;
- неформальное поведение (человечность врача);
- персонализированное поведение;
- деонтология;
- обслуживание пациента с момента входа и до момента выхода из клиники.

Не следует забывать, что на пациента оказывают влияние и многие другие «мелочи»: интерьер кабинета врача, все, что находится на его рабочем столе, информация в виде плакатов на стенах кабинета и т.д.

Если контакт установлен и наступил момент постановки диагноза и назначения лечения, перед специалистом возникает следующая задача – мотивировать пациента к лечению. Основа мотивации для пациента – это его беседы с врачом, хотя следует признать, что в реальной практике у нас для этого почти нет времени.

Каковы основные принципы проведения мотивационной беседы?

— Структура мотивационной беседы была разработана W.R. Miller, C.J. Gribkov, R.L. Mortell в 1992 году. Авторы указывают, что в момент беседы пациента с врачом можно применять любые терапевтические подходы. Мотивирующие беседы должны быть основаны на безоговорочном принятии пациента и конструктивной самоконфронтации. Безоговорочное принятие пациента подразумевает позитивное к нему отношение, поддержку, вселяющую надежду на благоприятный прогноз заболевания, признание и уважение его выбора. Конструктивная самоконфронтация базируется на директивности в начальных фазах беседы. Директивность заключается в том, что врач сам выборочно задает вопросы, делает обзор полученной информации и резюмирует, направляя пациента. Врач в первую очередь выделяет те моменты беседы, которые мотивируют пациента на смену установок. Главные требования к конструктивной самоконфронтации – задавать открытые вопросы, слушать, размышлять и систематизировать, давая краткую характеристику.

В ходе беседы следует начинать фразы так, чтобы пациент успел сконцентрировать внимание для получения информации (то, что происходит...), ощутил сочувствие (как вы себя чувствуете?), заботу (то, что вас беспокоит...), поддержку (как вы справляетесь?), эмпатию – сопереживание эмоциональному состоянию (это, должно быть, сложно...; я могу вас понять...).

Спор с пациентом о наличии проблемы; директивные советы и решения без согласия пациента; позиционирование себя как единственного участника процесса, принимающего решение; признание пассивной роли пациента; использование диагностических ярлыков, непонятной терминологии, принудительного подхода, запугиваний; создание впечатления незаинтересованности в пациенте – все это деструктивные (демотивирующие) элементы, которые ни в коем случае нельзя допускать в ходе беседы.

Почему не работает простая схема между врачом и пациентом «Я знаю → вы выполняете»? Потому что в реальной жизни траектория пути от пункта «Цель врача» до пункта «Понимание пациентом» проходит не по прямой линии (рис. 1). Как видим,



Рис. 1. Коммуникация «Я знаю → вы выполняете»

Продолжение на стр. 22.

Как построить с пациентом партнерские отношения и обеспечить приверженность к лечению? Советы эксперта

Продолжение. Начало на стр. 21.

для того чтобы информация была эффективно воспринята пациентом, необходимо подать сигнал через слова, жесты, мимику, голосовую интонацию. Следует помнить, что пациент только на 30% запоминает, что именно сказал врач, на 60% — как он это сказал и на 10% — какие получил при этом сигналы. Модель пирамиды обучения Эдгара Дейла, разработанная в 1969 году, применима не только в школе, но и в работе с пациентами — ведь они тоже проходят процесс обучения и запоминания информации (рис. 2).



Рис. 2. Пирамида обучения Эдгара Дейла

Врач должен быть готов объяснить пациенту выбор схемы терапии и препарата, а способ объяснения зависит от особенностей менталитета пациента, уровня его образованности. Кому-то из них достаточно будет привести пример из собственной жизни («Этот препарат самый лучший, я назначаю его своим родственникам»), другим необходимы подтверждения в виде официальных документов, рекомендаций, результатов исследований. Например, мы имеем дело с образованным пациентом, которому хотим назначить определенный препарат, имея на то веские причины. В кардиологии это может быть пациент с очень высоким сердечно-сосудистым риском, недавно перенесший инфаркт миокарда, которому врач опасается назначить генерический препарат, не будучи уверенным в его биоэквивалентности оригинальному и в том, что генерик обеспечит ожидаемые эффекты. Специалисту следует запастись действительно вескими аргументами, чтобы обосновать свою позицию: продемонстрировать степень риска смерти по шкале SCORE, ознакомить с информацией о лекарственном средстве, размещенной в официальном издании, например в Справочнике эквивалентности лекарственных средств*. Не следует недооценивать степень ответственности и восприимчивости больных: они вполне способны прислушаться к вашим рекомендациям и пойти

на дополнительные затраты ради спасения собственной жизни. И мы не должны решать вместо них, сколько они могут потратить на собственное лечение.

И все же главная трудность состоит в отсутствии единой и эффективной во всех случаях схемы построения беседы с пациентом, поскольку многое зависит от типа личности.

Какие типы личности являются проблемными с точки зрения формирования приверженности к лечению? Можно ли кратко обозначить, какие модели поведения может использовать врач в каждом случае?

— Выделяют несколько типов личностей, которые обуславливают проблемы с формированием приверженности к лечению: тревожный, ипохондрический, агрессивный, анозогностический (легкомысленное отношение к заболеванию), гистриорный (склонность к самодраматизации, театральности, внушаемости, подверженности влиянию обстоятельств), эпилептоидный (склонность к дисфориям, напряженное состояние инстинктивной сферы, инертность, привлечение непрямого внимания). О том, как строить беседу с каждым из таких пациентов, можно написать отдельную статью, но мы попытаемся все же коротко обозначить основные принципы (табл.).

Безусловно, изучение психотипов, типов личности и психологических техник на первых этапах требует дополнительных временных затрат, но профессия врача предполагает непрерывный процесс обучения чему-то новому. Определенные приемы практической психологии в повседневной практике, не требуя много времени, ускоряют установление контакта с больным, сэкономят время при выявлении причины неэффективности лечения и в случае необходимости помогут принять решение о привлечении к процессу ведения больного профессионального психолога или психотерапевта.

Конечно же, кроме первого впечатления и последующей беседы с врачом, на формирование конкорданса оказывают влияние и другие факторы: социум, семья, методы лечения, материальные затраты на терапию, само заболевание и его особенности, культурально-ментальные аспекты.

Существует еще один участник взаимоотношений — лечащий врач. Очевидно, что от его личностных качеств во многом зависит возможность установления партнерских взаимоотношений с пациентом...

— Бесспорно, частыми причинами неудач в установлении контакта с пациентами являются проблемы со стороны врача: отсутствие уверенности в эффективности лечения при хронических расстройствах, недостаток терпения и самообладания в общении, наличие синдрома эмоционального выгорания — эти факторы можно перечислять еще долго. Врачи — тоже люди, и у них тоже бывает плохое настроение. Согласно результатам исследования, проведенного в университете Бен-Гуриона в Израиле (2010) с участием 188 врачей, специалисты, пребывающие в хорошем настроении, выписывают меньше рецептов, назначают большее количество дополнительных обследований и тратят больше времени на общение с пациентами на немедицинские темы по сравнению со специалистами в плохом настроении. Если вы ощущаете повышенную раздражительность при общении с пациентом, задайте себе вопрос: какова истинная причина этого? Возможно, пора признать себе, что у вас есть все симптомы «выгорания», вы переутомлены, вследствие чего ваши реакции носят не логичный, а эмоциональный характер.

Но главная, на мой взгляд, проблема состоит в отсутствии четкого осознания врачом задач, которые он преследует, назначая лечение. Существует термин «врачебный нон-комплаенс», обозначающий сосредоточенность специалиста на актуальной симптоматике и игнорирование мероприятий по предупреждению обострения заболевания или развития его осложнений (или осложнений терапии).

По этому поводу приведу еще один термин, который изначально носил юридический характер, — «Therapie als Auflage» (нем.), или «Лечение как условие». Он использовался в развитых странах в тех ситуациях, когда при совершении определенных преступлений виновному назначалась принудительная психотерапия вместо тюремного заключения. Мне кажется, что успех в установлении конкорданса в значительной степени зависит от того, будет ли врач задавать себе вопрос: «Условием чего является лечение?» — и попытаться ответить на него. Это поможет понять, что непосредственный эффект от приема препарата — это не конечная цель. Да, мы работаем на эффект, но не просто на достижение целевых уровней каких-либо показателей. За этой целью открываются новые, еще более важные — восстановление пациента, ресоциализация,

повышение качества жизни, возможность получения удовольствия от жизни и ощущения счастья и многие другие. Обратите внимание, как сегодня меняется терминология: вместо лечения — восстановление, вместо утраченных лет жизни — социальная функциональность и т.д. Врач должен видеть перед собой в качестве цели не просто снижение уровня артериального давления или холестерина, а возвращение пациента к нормальной активной жизни без осложнений. Только тогда он сможет убедить пациента идти к этой цели, применяя рекомендованные методы ее достижения.

Еще одна проблема, связанная с врачами, как это ни странно звучит, заключается в довольно сдержанном отношении к возможностям медицины. Во всяком случае, это может быть справедливым в отношении тяжелых хронических заболеваний. Врачи, болеющие серьезными заболеваниями, весьма скептически относятся к перспективе излечения и меньше пользуются услугами медицины. Доктор Ken Murray в своей статье «Почему умирают врачи?» утверждает, что многие медики занимают позицию фаталистов, когда получают информацию о наличии у себя онкологической патологии. И хотя сейчас мы говорим не о таких тяжелых ситуациях, все же никто не станет отрицать, что среди врачей много тех, кто курит, принимает нездоровую пищу, не контролирует другие важные факторы сердечно-сосудистого риска (лишний вес, высокий уровень артериального давления и т.д.). Следовательно, давая рекомендации пациентам, такие специалисты сами подсознательно не верят в то, что они будут эффективны и приведут к увеличению продолжительности жизни. Естественно, в таком случае работа с пациентом будет носить формальный характер, и врач никогда не убедит его сохранять приверженность к терапии.

Распространенной причиной «неприверженности» врачей к назначению длительной терапии является и опасение по поводу побочных эффектов препаратов. Хотя именно врачи должны понимать, что компании-производители лекарственных средств обязаны вносить в инструкции по их применению все неблагоприятные реакции пациентов, отмечавшиеся в ходе клинических исследований. Не в каждом случае можно с уверенностью утверждать, что эти реакции были обусловлены приемом препарата, но информация уже внесена в документ и не подлежит изменению. Поэтому задача врача в ситуации, когда необходимо обеспечить длительный прием жизненно важных препаратов, — проговорить с пациентом возможность развития побочных эффектов и убедить его в том, что последствия отказа от лечения представляют гораздо большую опасность для его жизни.

Таким образом, работать над формированием конкорданса следует сразу в двух направлениях в прагматичных концептуальных рамках коммуникации. Для врача это означает следование определенному алгоритму: спроси → поясни → позаботься → проконтролируй → посоветуй → выполни. Не сомневаюсь, что большинство соматических врачей интуитивно в процессе получения практического опыта осваивают основные принципы и подходы в общении с пациентами, но все же в наибольшей мере современным тенденциям в медицине соответствует работа мультидисциплинарных бригад с участием профессиональных психологов и психотерапевтов, и мы всегда открыты для сотрудничества с нашими коллегами.

*Справка «ЗУ»

Справочник эквивалентности лекарственных средств издан в 2016 году специалистами Государственного экспертного центра МЗ Украины под руководством профессора И.А. Зупанца и представляет собой аналог американского издания Orange Book. В справочник включены все препараты, зарегистрированные в Украине по состоянию на сентябрь 2016 года, с указанием кодов, обозначающих способ регистрации: А (по полному досье), В (по биоэквивалентности), С (по биоэквивалентности), D (по результатам сравнительных клинических исследований на ограниченном контингенте пациентов) и Е (по литературной справке, то есть «хорошо изученное медицинское применение»).

В издание «Оранжевая книга» (Orange Book, www.fda.gov/cder/ob) включены только препараты, зарегистрированные по полному регистрационному досье (код А) и генерики с доказанной биоэквивалентностью (код В). В качестве полноценной замены оригинальным лекарственным средствам, по мнению экспертов Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA), могут рассматриваться только генерики, которым присвоен код А, то есть те, которые в клинических исследованиях продемонстрировали сопоставимые с оригинальным препаратом терапевтические эффекты.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

Профессор М.Ю. Соколов о состоянии интервенционной кардиологии: «Давайте больше говорить об успехах»

Мы всегда с интересом следим за тенденциями в отечественной кардиологии, ходом проекта «Региональные реперфузионные сети», задача которого – наладить европейскую службу оказания помощи пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) в Украине.



Ведущий научный сотрудник отдела интервенционной кардиологии ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), соучредитель Ассоциации интервенционных кардиологов Украины, член экспертной группы Министерства здравоохранения Украины, доктор медицинских наук, профессор Максим Юрьевич Соколов, как всегда, любезно согласился прокомментировать основные показатели национального реестра реперфузионной терапии, рассказать об изменениях в этой сфере и планах на будущее.

Максим Юрьевич, какова динамика в сфере оказания неотложной помощи при ОКС? Что изменилось за год?

— Для начала рассмотрим показатели госпитализации пациентов с двумя формами ОКС — без элевации сегмента ST и с элевацией сегмента ST в Украине и в Европе. Ведь для того, чтобы оказывать квалифицированную помощь при ОКС, должно произойти как минимум три события: обращение человека за помощью, догоспитальная диагностика и доставка в соответствующий стационар. С наиболее тяжелой категорией больных (ОКС с элевацией сегмента ST) дело у нас обстоит лучше: с 2014 г. доля госпитализированных пациентов увеличивается. В среднем по диагностике STEMI мы отстаем от Европы примерно на 15%. (рис. 1).

Объяснение простое — выраженный болевой синдром заставляет вызывать «скорую помощь», а появление высокотехнологичных методов оказания помощи (и распространение информации о них) «вытягивает из тени» все больше пациентов. Однако обратите внимание на большой разрыв между европейскими и украинскими показателями госпитализации больных без элевации сегмента ST (NSTEMI). Снять электрокардиограмму недостаточно, для подтверждения диагноза требуется определение специфических лабораторных маркеров повреждения миокарда в стационаре, но симптоматика зачастую неспецифична, болевой синдром интермиттирующий. В итоге по сравнению с Европой мы не диагностируем почти половину случаев NSTEMI. Подписав отказ от госпитализации и оставшись дома, пациент вскоре все же попадает в больницу, но уже с Q-инфарктом.

Как вы считаете, за счет чего улучшается диагностика и оказание помощи при остром инфаркте? Ведь в последние годы вокруг только и слышно, что все плохо, нет финансирования, нет расходников...

— На фоне негатива, который с 2014 г. превалирует в эфире украинских телеканалов, на страницах изданий и заполнил Интернет, в том числе связанного с попытками реформы здравоохранения («Что ни делаем — все плохо!»), я хочу обратить внимание на некоторые позитивные изменения, важные шаги, которые постепенно приближают нашу кардиологию к мировым стандартам и показателям эффективности. Это уже не слова и намерения, а факты, отраженные в статистике Реестра перкутанных вмешательств (ПКВ). Негатив есть и в самых благополучных странах, его просто найти. Давайте больше говорить об успехах, чтобы лучше понимать, как продвигаться вперед.

Противниками реформ и высокотехнологичных методов лечения часто выступают сами же врачи. Многие считают, что нецелесообразно тратить на это бюджетные средства, а лучше их направить на медикаментозную терапию, сделать ее более доступной широким слоям населения. Как вы к этому относитесь, что отвечаете оппонентам?

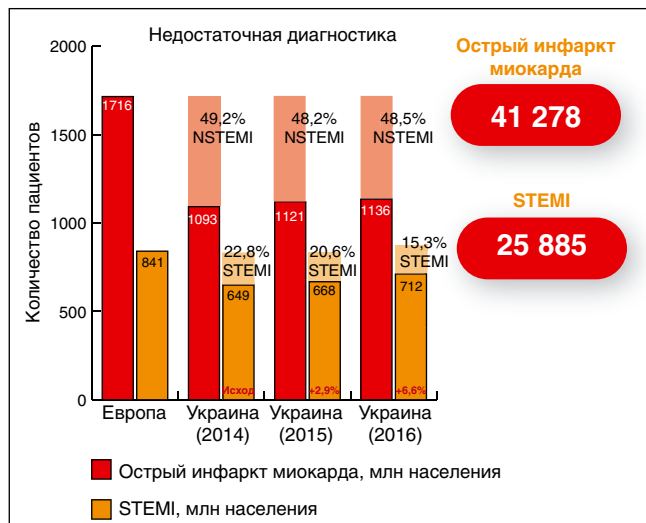


Рис. 1. Соотношение всех госпитализированных с острым инфарктом миокарда и STEMI пациентов (на 1 млн населения) в Украине и в Европе

— Подобная конфронтация, неприятие инноваций, которые ставят под сомнение десятилетиями отработанные стереотипы практики, всегда присутствовали в медицине. Однако, не преуменьшая роль медикаментозной терапии (а в Украине есть много хороших специалистов терапевтического профиля), хочу заметить, что сейчас уже никто не станет оспаривать преимущества и приоритет реперфузии миокарда при ОКС, в том числе с экономической точки зрения. В связи с ростом рынка и появлением новых производителей стентов и расходных материалов для проведения первичных ПКВ наблюдается снижение стоимости этой процедуры, следовательно, мы имеем возможность при том же объеме финансирования увеличить объемы закупок. На сегодняшний день суммарная стоимость одной процедуры ПКВ с учетом всех материалов укладывается в 14 тыс. грн. А стоимость одной тромболитической терапии — около 28 тыс. грн. Стентирование стало в 2-2,5 раза дешевле фибринолизиса, и при этом оно на порядок эффективнее. Поэтому вложение бюджетных средств в инвазивную реперфузию очень выгодно государству в настоящий момент. Тромболитики тоже будут закупаться, но их роль ограничивается. Без фибринолизиса не обойтись в труднодоступных районах страны, например горных. Оттуда пациентов физически не успевают доставить в пределах временного «окна» для проведения ПКВ.

Какая часть от потребности финансирования реперфузионной терапии покрывается сейчас из бюджета? Успевают ли эти средства вовремя за пациентами?

— В Украине сохраняется четкая тенденция к увеличению частоты реперфузионных вмешательств при STEMI, и, что наиболее важно, в структуре этих вмешательств увеличивается доля первичных стентирований коронарных артерий. Реперфузионную терапию в 2016 г. получали 47,5% STEMI пациентов. Из них 28,7% подверглись первичному стентированию в рамках государственной программы, а 18,8% — медикаментозному фибринолизису. То есть на сегодняшний день в стране выполняется больше стентирований, чем фибринолизисов. Это называется «реперфузионный парадокс», его рано или поздно проходят все страны, которые развивают интервенционную кардиологию (рис. 2). В какой-то момент (в Украине этот момент наступил в 2016 г.) количество ПКВ начинает превышать количество фибринолизисов. Так и должно быть. Возврата нет, мы должны двигаться дальше по пути внедрения интервенционной реперфузии. Ведь половина пациентов со STEMI вообще не получали реперфузионной терапии, и это наш потенциал роста.

Есть ли надежда для этой второй половины?

— В основном неприменение реперфузионной терапии связано с поздним обращениями и госпитализациями. Поэтому,

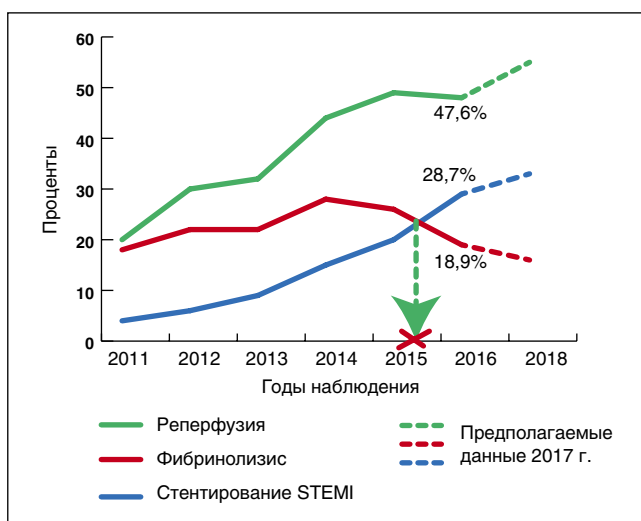


Рис. 2. Реперфузионный парадокс

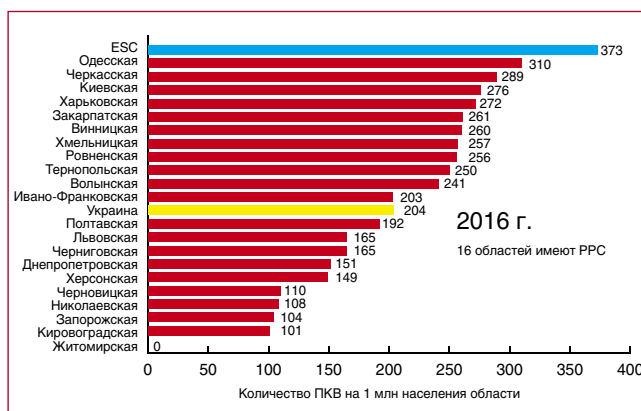


Рис. 3. ПКВ при STEMI в Украине и в странах Европейского общества кардиологов (ESC)

кроме закупок препаратов и расходных материалов, предстоит большая организационная работа по развитию региональных реперфузионных сетей, просвещению населения. В центре такой сети — кардиологическая клиника с катетеризационной лабораторией (КатЛаб), которая дежурит в режиме 24 ч в сутки и 7 дней в неделю, обеспечена всеми необходимыми расходными материалами. Периферическая часть реперфузионной сети — это служба экстренной медицинской помощи, семейные врачи и, наконец, само население, должным образом информированное. Сеть, которая работает по общим правилам, обеспечит большее количество пациентов ранней диагностикой и реперфузионной терапией при том же объеме бюджетного финансирования.

Несколько недель назад наконец был подписан приказ МЗ Украины «Про вдосконалення системи кардіологічної допомоги в закладах охорони здоров'я України». Этот приказ предусматривает создание отделений интервенционной кардиологии и реперфузионной терапии, специализированных отделений интенсивной терапии и реанимации кардиологического профиля (те реанимации, которые принимают инфарктных пациентов, сейчас не имеют четкого штатного расписания), а также отделений аритмий с электрофизиологическими лабораториями. Все, что спорадически организовывалось до этого на энтузиазме и в обход существующих правил, обретает легитимность и общую концепцию. Теперь мы действительно выходим на европейский путь развития кардиологии.

Далее еще несколько оснаждающих цифр из Реестра ПКВ, который ведется уже 7 лет. Количество всех выполненных интервенционных процедур за 2016 г. выросло по сравнению с 2015 г. Так, количество коронароангиографий (КВГ) увеличилось с 24 111 до 29 142 (прирост — 21%). Это говорит о том, что растет интерес кардиологов к инвазивным методам диагностики и лечения. Раз они стали больше направлять пациентов на КВГ, значит им интересно, что там с ними происходит и как результаты исследования влияют на дальнейшую тактику лечения. Это говорит о европеизации нашей кардиологии, более серьезном отношении специалистов к возможности объективизации диагноза ишемической болезни сердца.

Количество всех чрескожных коронарных вмешательств (как экстренных, так и плановых) выросло за год с 9761 до 12 889 (прирост — 32%). Количество первичных стентирований при STEMI выросло с 5300 до 7427 (прирост — 40%). Количество клиник, в которых за год было выполнено более 100 ПКВ, увеличилось с 17, по данным 2015 г., до 23, по итогам 2016 г. А ведь за этими цифрами кроется не только количественный, но и качественный рост. Для того чтобы делать больше процедур, чтобы поставить интервенционные вмешательства «на поток», нужно наладить системную работу со службой «скорой помощи», дежурство клиники в режиме 24/7, обучать персонал. Значит, больше клиник эволюционировали в реперфузионные центры, значит, сеть растет и развивается.

Если в 2015 г. в среднем по стране мы выполняли 142 ПКВ на 1 млн населения в год у STEMI пациентов, то в 2016 г. — уже 204 (рис. 3). А некоторые области (Одесская, Черкасская, Киевская) приблизились к среднеевропейскому показателю 373 на 1 млн населения в год.

Отразились ли эти успехи на общенациональном показателе летальности при ОКС?

— Во всех областях Украины существенно (в разы!) различаются показатели летальности в реперфузионных центрах от общерегиональных. В среднем по стране летальность при ОКС в таких клиниках составляет около 4%, тогда как общая — 13,21%. Как относиться к этим цифрам? 4% летальность в стационаре — это европейский показатель, а 13% и даже выше в некоторых регионах — абсолютно неприемлемый! Наша задача сейчас состоит в том, чтобы все области работали в режиме реперфузионных сетей, и тогда мы сможем ощутить преимущества в национальном масштабе.

Все же вернемся к вопросу о финансировании. Ведь прогресс требует расходов...

— ...и государство готово эти расходы обеспечивать. В этом году уже закуплено минимум 10,5 тыс. стентов, и с 1 сентября они распределяются по стационарам. А будет еще 5-7 тыс. благодаря 52% экономии в результате проведения тендерных госзакупок по новой процедуре. Напомню, что пациентов со STEMI госпитализируется около 26 тыс. в год. То есть почти 2/3 от необходимого мы уже имеем.

А остальное можно докупить за средства местных бюджетов?

— Децентрализация дает местным органам самоуправления такие полномочия, осталось отработать процедуру закупок. Если все начинания увенчаются успехом, в ближайшие два года возможно будет покрыть 100% потребности пациентов с острым инфарктом миокарда в реперфузионной терапии.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

**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 дія²



Встановлений профіль безпеки²⁻⁵



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 Depo-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 короточасного застосування (для виведення пацієнта із гострого стану або у разі загострення процесу) при псоріатичному артриті, анкілозуючому спонділіті. При призначенні нижче показаних перевага потрібно віддавати (якщо це можливо) введенню in situ: післятравматичний остеоартрит, синовіт при остеоартриті, ревматоїдний артрит, зокрема ювенільний ревматоїдний артрит (в окремих випадках може бути потрібна підтримуюча терапія із застосуванням низьких доз), гострий і підгострий бурсит, епіконділіт, гострий неспецифічний теносиновіт, гострий подагричний артрит. Коллагеноз:Під час загострення або як підтримуюча терапія в окремих випадках при системному червоному вовчак, системному дерматоміозиті (поліміозит), гострому ревматичному кардиті. Дерматологічні захворювання: Пухирчатка, тяжка мультиформна еритема (синдром Стівенса-Джонсона), експлозативний дерматит, грибоподібний мікоз, бульозний герпетичний 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 (епіглотит – 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, хориоретиніт, 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 протенурії при нефротичному синдромі без уремії – ідіопатичного типу або зумовленого системним червоним вовчаком. Захворювання органів дихання: Симптоматичний саркоїдоз органів дихання, беріліоз, 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 (автоімунна) гемолітична анемія, вторинна тромбоцитопенія у дорослих, еритроблестарія (еритродіарна анемія), вроджена (еритроїдна) гіпопластична анемія. Онкологічні захворювання: Для паліативного лікування лейкомії або лімфому у дорослих, гострої лейкомії у дітей. Ендокринні захворювання:Первинна або вторинна недостатність кори надиркових залоз, гостра недостатність кори надиркових 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 надиркових залоз, гіперкальціємія, пов'язана зі злоякісною пухлиною, негнійний тиреоїдит. Захворювання інших органів і систем. Туберкульозний менингіт із субарахноїдальним або загрозливим блоком при застосуванні одночасно з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією, трихінельоз із залученням нервової системи або м'язів. З боку нервової системи: період загострення розсіяного склерозу. Для внутрішньосудинного, періартикулярного введення, інтрабурсального введення або введення в м'язі тканини: Депо-Медрол показаний як допоміжний препарат для короточасного застосування (для виведення пацієнта із гострого стану або при загостренні процесу) при таких захворюваннях: синовіт при остеоартриті, ревматоїдний артрит, гострий і підгострий бурсит, гострий подагричний артрит, епіконділіт, гострий неспецифічний теносиновіт, 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, кілець-подібна гранульома, простий хронічний лишай (обмежений нейродерматит), дисконічний 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 внутрішньосудинного введення залежить від розміру судини та тяжкості стану хворого. В/м доза залежить 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.** Інтракортальне 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 грибові інфекції. Встановлена гіперчутливість до МП ацетату або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Застосування живих або живих ослаблених вакцин протиопозане 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.** Відмічались випадки виникнення судом при одночасному застосуванні МП та циклоспорину. Одночасне застосування барбітуратів, фенілбутазону, фенітоїну, карбамазепіну, рифампіцину, рифабутину або приміду може індукувати метаболізм або послабити ефекти кортикостероїдів. Введення вакцин на основі живих атенованих вірусів, протиопозане. 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 двоємісних флаконах; 500 мг, 1000 мг у флаконах + 1 флакон із розчинником.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Ревматичні захворювання, коллагенози, 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 в/в ін'єкцій, інфузій, або у вигляді в/м ін'єкцій. Як допоміжну терапію 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 ревматичних 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 грибові інфекції, відома підвищена чутливість до метилпреднізолону чи інших компонентів препарату. Інтракортальний та епідуральний шляхи введення. Введення живих або живих атенованих вакцин протиопозане 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 тканини, 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 сухожилья). 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 антикоагулянтів 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 атенованих вакцин протиопозане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. Можуть виникати алергічні, анафілактичні та анафілатоїдні 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 стабільної 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 глюкокортикоїд) для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення. Даний високоефективний 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, коллагенози, 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 грибові 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 протиопозане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. **Побічні реакції.** Часто спостерігали: інфекції (включаючи підвищену сприйнятливість до виникнення інфекцій та підвищення тяжкості інфекцій з супресеєю 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 цитохому 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 антикоагулянтів засобів при лікуванні міастенії гравіс. Пригнічення кори надиркових залоз, спричинене змінюплутетидом, 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-надиркової системи (вторинна аденокортикальна 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 вулводинний, білковий та жировий обмін, серцево-судинну систему, скелетні м'язи і центральну нервову систему. Більшість показань для застосування глюкокортикоїдів обумовлені їх протизапальними, імуносупресивними і протипалітурними 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.



Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, 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



Интенсивная терапия ревматических заболеваний

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

Открытие и клиническое использование глюкокортикоидов (ГК) неразрывно связано с ревматологией. Впервые в лечении ревматических заболеваний их стали использовать в 1948 году – именно тогда американские ученые Philip Showalter Hench, Charles Slocumb и Howard Polley применили кортизол в дозе 100 мг у 29-летней пациентки с тяжелым ревматоидным артритом. Новые возможности в лечении тяжелых пациентов, открывшиеся благодаря применению ГК, выглядели по-настоящему революционными, и в 1950 году Edward Calvin Kendall, Tadeush Reichsten и Philip Showalter Hench стали лауреатами Нобелевской премии в области медицины за клиническое использование ГК. В 1976 году E.S. Cathcart и соавт. сообщили о положительном эффекте инфузий сверхвысоких доз метилпреднизолона у пациентов с волчаночным гломерулонефритом и быстрым ухудшением функции почек. Фактически с этого момента началось формирование концепции пульс-терапии ГК, и эти препараты со временем заняли новую важную нишу – использование в интенсивной терапии ревматических заболеваний.

Современным методам интенсивной терапии ревматических заболеваний был посвящен доклад **доктора медицинских наук, профессора Ирины Юрьевны Головач (Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев).**



Интенсивные методы терапии часто используются в неотложной ревматологии, при угрожающих состояниях у пациентов с системной красной волчанкой, антифосфолипидным синдромом, дермато- и полимиозитами, ревматоидным артритом, системными васкулитами. Как долгосрочная стратегия (для подавления обострений, индукции

ремиссии и в качестве поддерживающей терапии во время ремиссии) интенсивная терапия применяется при системных васкулитах. Данный подход может также использоваться как стартовое лечение при III морфологическом типе люпус-нефрита.

Основой интенсивного лечения ревматических заболеваний чаще всего является пульс-терапия ГК или цитостатиками (ЦС) – интермиттирующее введение препаратов в супрафармакологических дозах для усиления терапевтического и снижения побочных эффектов (F. Buttgerent, J. da Silva, M. Boers et al. Ann. Rheum. Dis., 2002; 61: 718-722). ГК при этом применяются в дозах >250 мг (в пересчете на преднизолон) в течение 1-5 дней. Пульс-терапия ГК (чаще всего метилпреднизолоном) и ЦС (чаще всего циклофосфаном) применяется для усиления и ускорения развития терапевтического эффекта, а также для снижения риска побочных реакций как самостоятельно, так и в комбинации или синхронно с другими методами. С.К. Соловьев и соавт. (2001) предлагают следующие варианты интенсивной терапии в ревматологии:

- ежемесячная пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в течение 3 дней (до 6 мес);
 - ежемесячная пульс-терапия циклофосфаном в дозе 1000 мг в течение 3 дней (до 6 мес);
 - комбинированная ежемесячная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфаном: 1000 мг метилпреднизолона в течение 3 дней + 1000 мг циклофосфана на 2-й день (до 6-12 мес);
 - синхронная интенсивная терапия с применением плазмафереза (или других экстракорпоральных методов) и пульс-терапии в течение 6-12 мес (рис.);
 - внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) самостоятельно или в составе синхронной интенсивной терапии.
- Пульс-терапия ГК и циклофосфаном применяется в ревматологии при таких тяжелых состояниях, как тром-

боцитопенический панцитопенический криз, тяжелая гемолитическая или аутоиммунная анемия, тяжелые миокардиты/перикардиты, коронарит, пульмонит, васкулит, гломерулонефрит, поражения нервной системы при системных заболеваниях соединительной ткани и васкулитах, поражения центральной нервной системы (нейролюпус, парезы, параличи и т.д.) (A. Sinha et al., 2008).

Таблица. Побочные явления при длительном лечении высокими дозами ГК						
Побочные явления	Кортизол	Преднизолон	Метилпреднизолон	Триамцинолон	Дексаметазон	Бетаметазон
Остеопороз	++	++	++	++	+++	+++
Язва	++	+++	(+)	++	++	++
Торможение секреции адренокортикотропного гормона	++	++	++	++	+++	+++
Задержка воды	+++	+	(+)	(+)	+	+
Повышение артериального давления	++	+	(+)	(+)	+	+
Потеря калия	++	+	(+)	+	++	+
Миопатия	++	(+)	(+)	+++	++	+
Инфекция	++	++	++	++	++	++
Психотропность	++	++	++	(+)	+++	++
Лунообразность	++	++	+	+++	+++	+++
Гирсутизм	++	++	(+)	++	++	++
Пурпура	++	++	++	+++	+++	+++
Повышение аппетита	++	++	+	(+)	+++	+++

Установлено, что в реализации выраженного терапевтического действия высоких доз ГК важную роль играют геномные эффекты, среди которых – стабилизация клеточных мембран и мембран органелл, снижение проницаемости капиллярного эндотелия, защита клеток от цитотоксического воздействия и др. Негеномные эффекты проявляются при высокой концентрации ГК (10^{-4}) и развиваются стремительно – в течение нескольких секунд, в отличие от геномных, время проявления которых при использовании низких доз ГК составляет 30 мин и более, и рецептор-опосредованных (1-2 мин при назначении средних доз ГК). Кроме того, применение высоких доз ГК (внутривенное (в/в) введение метилпреднизолона в дозе ≥ 1000 мг) обеспечивает взаимодействие препарата со всеми ГК-рецепторами, их перезагрузку и экспрессию, что также вносит существенный вклад в повышение эффективности лечения.

В настоящее время в зависимости от клинической ситуации и индивидуальных особенностей пациента используются разные режимы пульс-терапии ГК: 1) классическая (метилпреднизолон в дозе 1000 мг/сут в/в, капельно в течение 3 дней); 2) средней интенсивности (доза метилпреднизолона – 500 мг/сут); 3) низкой интенсивности (доза метилпреднизолона – 250 мг/сут) (В.А. Насонова и соавт., 2012).

Абсолютных противопоказаний для пульс-терапии ГК не так много. Отказаться от использования данного подхода следует при наличии у пациента инфекционного заболевания, язвы желудка (на момент лечения), глаукомы, плохо контролируемой артериальной гипертензии (АГ), декомпенсированного сахарного диабета (СД). Относительными противопоказаниями являются выраженная, но контролируемая АГ,

субкомпенсированный СД, отягощенный семейный анамнез глаукомы.

Чаще всего для проведения пульс-терапии ГК в клинической практике используется метилпреднизолон, характеризующийся продолжительным действием (24-72 ч после инфузии) и линейным характером связывания с белками плазмы крови (концентрация метилпреднизолона в плазме крови соответствует дозе вводимого препарата). Противовоспалительный эффект метилпреднизолона превосходит по выраженности таковой у кортизона, гидрокортизона, преднизолона и преднизона, а минералокортикоидный – практически не проявляется, что выгодно отличает метилпреднизолон от вышеперечисленных препаратов. Метилпреднизолон также характеризуется наиболее благоприятным профилем безопасности (табл.) по сравнению с другими ГК, что позволяет применять его у широкого круга пациентов. Расчет дозы для внутривенной

инфузии метилпреднизолоном осуществляется следующим образом: 15-20 мг на 1 кг массы тела с разведением на 250 мл физиологического раствора; время инфузии составляет 30-45 мин (F. Buttgerent et al., 2002). В зависимости от индивидуальных особенностей пациента и клинической ситуации врач может использовать один из вариантов пульс-терапии ГК: классический (метилпреднизолон в дозе 1000 мг/сут в/в, капельно 3 дня подряд); средней интенсивности (метилпреднизолон в дозе 500 мг/сут в/в, капельно, 3 дня подряд) и низкой интенсивности (метилпреднизолон в дозе 250 мг/сут в/в, капельно, 3 дня подряд).

Украинские врачи широко используют в своей практике известный препарат метилпреднизолона – Медрол. На отечественном фармацевтическом рынке представлены три формы выпуска препарата: таблетированная для перорального применения с дозировками 4; 16 и 32 мг (Медрол); инъекционная для внутривенного и внутримышечного введения (Солу-Медрол) с дозировками 40; 125; 500 и 1000 мг; инъекционная для местного, внутрисуставного и внутримышечного введения в дозировке 40 мг (Депон-Медрол).

Разные формы выпуска позволяют применять Медрол в любых режимах ГК-терапии у пациентов ревматологического профиля на различных этапах развития заболевания: при неотложных или жизнеугрожающих состояниях, обострениях, для поддерживающего лечения. Дозировки инъекционной формы – Солу-Медрол – удобны для проведения пульс-терапии любой интенсивности.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

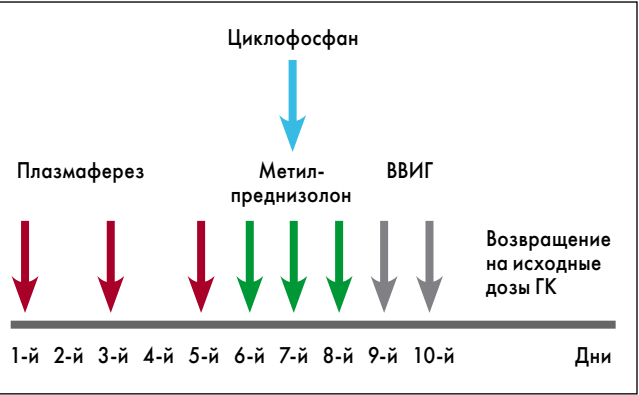


Рис. Методика синхронной интенсивной терапии

Проблема реактивации вирусного гепатита В при лечении больных ревматологического профиля

Современная стратегия лечения большинства системных аутоиммунных ревматических заболеваний предполагает применение долговременной иммуносупрессивной терапии. При этом подходы к ее назначению в последние годы становятся все более агрессивными: для ряда заболеваний (ревматоидный артрит, аксиальный и периферический спондилоартрит, псориазический артрит, подагра, системная красная волчанка и др.) разработана и рекомендована для реализации в практической деятельности стратегия treat-to-target (T2T) – лечение до достижения цели (ремиссия или низкая активность заболевания). Такой подход требует поэтапной (с интервалом в 2-3 мес) интенсификации терапии, наращивания доз и количества лекарственных средств с иммуносупрессивными свойствами (за исключением препаратов для лечения подагры).

С одной стороны, это выглядит вполне оправданным в смысле стремления к желаемой цели: достижения в как можно более короткие сроки клинико-иммунологической ремиссии и поддержания ее в течение длительного времени, что обеспечивает максимально возможный органосохраняющий эффект и предупреждение функциональных нарушений. С другой стороны, длительная активная (селективная или неселективная) иммуносупрессия может сопровождаться активацией хронических очагов инфекции и/или повышением склонности к первичному инфицированию, обусловленному снижением эффективности функционирования защитных клеточно-гуморальных барьеров первого ряда. До недавнего времени предметом внимания были главным образом инфекции верхних дыхательных путей и бронхолегочной системы, почек и мочевыводящих путей, кожи, что отражено в инструкциях по применению иммуносупрессивных лекарственных средств. При применении иммунобиологических препаратов, прежде всего ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО), особое внимание уделяется так называемым оппортунистическим инфекциям. Под ними понимают заболевания, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами (бактериями, вирусами, грибами, простейшими), которые могут находиться в организме человека или в окружающей среде и при нормально функционирующей иммунной системе не приводят к болезни. Заболевания возникают только у лиц с иммунодефицитом, обусловленным ВИЧ-инфекцией или иммуносупрессивными препаратами; реже причинами такого значимого ослабления иммунитета бывают недостаточное питание, генетически детерминированные дефекты иммунной системы, бесконтрольное лечение антибиотиками, тропные к иммунной системе вирусы – гепатита С, Эпштейна-Барр, некоторые опухоли. Среди оппортунистических инфекций чаще всего упоминаются туберкулез, другие микобактериальные инфекции, инфекции, вызванные грибами – гистоплазмоз, пневмоцистная пневмония, криптококкоз, кандидоз, аспергиллез, вирусами герпетической группы – Эпштейна-Барр, простого герпеса, Varicella zoster (опоясывающий лишай), цитомегаловирус, а также негерпетическим вирусом папилломы человека, простейшими – токсоплазмоз, криптоспоридиоз (хроническая диарея). Для некоторых оппортунистических инфекций разработаны предупредительные меры. Например, для профилактики активации туберкулеза при лечении анти-ФНО-агентами – прием 0,3 г изониазида 6 мес в году, для профилактики Herpes Zoster – вакцина Zostavax (одобрена Европейским агентством по лекарственным препаратам, ЕМЕА; рекомендована всем ревматологическим пациентам с иммуносупрессией в возрасте старше 50 лет, но не во время активного применения анти-ФНО-препаратов).

В последние годы внимание клиницистов и ученых привлекла проблема реактивации вируса гепатита В (HBV) у ревматологических больных, получающих иммуносупрессивную терапию. Было показано, что ряд противоревматических препаратов с высоким иммуносупрессивным потенциалом, включая ингибиторы ФНО, ритуксимаб, тоцилизумаб, устекинумаб, ингибиторы тирозинкиназы, могут вызывать серьезное обострение хронической HBV-инфекции вплоть до развития молниеносного гепатита, печеночной недостаточности и смерти (L. H. Calabrese et al., 2004; D. Vassilopoulos, G. V. Papatheodoridis, 2012; L. – F. Chen et al., 2017; K. R. Reddy et al., 2015). В то же время имеются убедительные доказательства того, что проведение профилактической противовирусной терапии пациентам высокого риска способно предотвратить реактивацию HBV и, таким образом, расширить возможности и повысить безопасность иммуносупрессивного лечения (K. R. Reddy

et al., 2015; D. Vassilopoulos, G. V. Papatheodoridis, 2012; M. Viganò et al., 2012; K. R. Reddy et al., 2015). Новый виток интереса к этой проблеме вызвали ряд публикаций и обнародованное на сайте Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) 8 октября 2016 года предупреждение о риске реактивации гепатита В у некоторых пациентов, получающих антивирусные препараты, предназначенные для лечения гепатита С, а именно – новые высокоэффективные препараты прямого действия (софосбувир, даклатасвир, симепревид и др.).

Поскольку в нашей стране все более активно имплементируется рекомендуемая международными профессиональными организациями стратегия агрессивного лечения системных аутоиммунных заболеваний типа T2T и уже применяются в лечении гепатита С противовирусные препараты прямого действия, рассмотрение последних научных данных и рекомендаций по профилактике реактивации вируса гепатита В имеет непосредственное прикладное значение.

Под реактивацией HBV понимают клинический синдром, характеризующийся повышением уровня ДНК HBV и АСТ или АЛТ в крови с наличием или отсутствием клинических симптомов или желтухи. Этот синдром может наблюдаться у пациентов с активной инфекцией – имеющих поверхностный антиген вируса гепатита В – HBsAg в крови (HBsAg+), а также у выздоровевших от вирусного гепатита В – при отсутствии в крови HBsAg, но имеющих суммарные антитела к ядерному (HB-core) антигену вируса гепатита В (HBsAg-, anti-HBc+). Напомним, что anti-HBc появляются при остром гепатите В в крови вскоре после появления HBsAg, персистируют после исчезновения HBsAg перед появлением anti-HBc-антител (anti-HBs) и сохраняются длительное время после выздоровления. Они являются самыми долгоживущими и могут обнаруживаться пожизненно. Наличие anti-HBc позволяет предположить, что человек может быть активно инфицирован или перенес гепатит В в прошлом и имеет иммунитет. Спектр клинических проявлений синдрома реактивации HBV довольно широк и колеблется от бессимптомного течения до печеночной недостаточности. Он может возникать во время лечения многими иммуносупрессивными препаратами, а также вплоть до 12 мес после окончания такого лечения. Принципиально важно, что реактивации HBV может быть предотвращена противовирусной профилактикой (A. M. Di Bisceglie et al., 2015; R. P. Perrillo et al., 2015).

Как было отмечено выше, для определения реактивации HBV необходимы два компонента: вирусологический, свидетельствующий об усилении вирусной репликации, и биохимический, заключающийся в выявлении повышенного уровня АЛТ и/или АСТ в крови. Критериями наличия вирусологического компонента являются хотя бы один из ниже перечисленных: 1) определение как минимум 10-кратного ($>1 \log_{10}$ МЕ/мл) увеличения уровня ДНК HBV в сыворотке крови (самый надежный критерий); 2) обнаружение de novo ДНК HBV или сердцевинного антигена вируса гепатита В – HBeAg (справка: обнаруживается в крови в период вирусемии, параллельно с HBsAg, начиная с конца инкубационного периода; в крови циркулирует недолго, меньше, чем HBsAg, при остром гепатите исчезает к концу желтушного периода); 3) уровень ДНК HBV выше допустимого с биохимическими признаками ухудшения; 4) обратная HBsAg сероконверсия (появление HBsAg в сыворотке крови у лиц с наличием антител к нему – anti-HBs). Критерий наличия биохимического компонента – не менее чем 3-кратное повышение уровня АЛТ в крови выше исходного уровня (J. H. Hoofnagle, 2009; N. A. Terrault et al., 2016; A. Visram et al., 2015; J. P. Hwang et al., 2012). Следует помнить, что повышение количества вируса в крови обычно



О.Б. Яременко

предшествует повышению активности АЛТ в сыворотке крови за 3-4 нед. Следовательно, при отсутствии биохимического компонента на момент обнаружения вирусологических критериев может потребоваться повторное определение уровня АЛТ/АСТ.

Планируя проведение иммуносупрессивной терапии пациенту с ревматическим заболеванием, врачу необходимо получить ответы на несколько вопросов: 1. Входит ли пациент в группу риска реактивации HBV? Если да, то 2. Насколько высок риск реактивации HBV? 3. Следует ли проводить профилактику реактивации HBV? 4. Чем ее проводить? 5. Нет ли коинфицированности пациента HBV и вирусом гепатита С (HCV)? Если да, то 6. Не проводится ли пациенту лечение гепатита С противовирусными препаратами прямого действия? Если да, то 7. Какие действия следует предпринять совместно с врачом-инфекционистом для предупреждения реактивации HBV у такого пациента и адекватного мониторинга ситуации?

Базируясь на современных данных литературы и международных рекомендациях, попытаемся изложить алгоритм получения ответов на эти вопросы.

1. Для определения, находится ли пациент в группе риска реактивации HBV, до начала иммуносупрессивной терапии следует провести скрининг на HBV-инфекцию. Согласно рекомендациям центров по контролю заболеваний и их предупреждению США (CDC), Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Азиатской тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL) HBV-скрининг должен проводиться всем пациентам, у которых планируется проведение иммуносупрессивной терапии (C. M. Weinbaum et al., 2008; EASL, 2012; S. K. Sarin et al., 2016). Рекомендации Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD), Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) и Американского общества клинической онкологии (ASCO) несколько менее категоричны: считается целесообразным проводить скрининг на основе оценки риска реактивации HBV, в частности, как будет обсуждаться далее, с учетом иммуносупрессивного потенциала препаратов (A. S. Lok et al., 2009; K. R. Reddy et al., 2015; J. P. Hwang et al., 2015). Тотальный скрининг пациентов – кандидатов на проведение иммуносупрессивной терапии считается более предпочтительным по сравнению с отбором пациентов для скрининга на основе анамнестических данных о перенесенном гепатите В, поскольку 35-65% пациентов с HBV могут не знать об инфицировании (CDC. MMWR Morb Mortal Wkly Rep., 1988; Institute of Medicine, 2010; J. W. Ward et al., 2012; D. J. Hu et al., 2013). По единодушному мнению всех упомянутых профессиональных сообществ, HBV-скрининг должен включать оценку наличия в крови HBsAg и anti-HBc; некоторые организации (EASL, APASL, AGA, ASCO) считают целесообразным дополнительно сразу определять уровень ДНК HBV.

2. Если пациент входит в группу риска – выявляется HBsAg или anti-HBc, степень риска реактивации HBV оценивается с учетом наличия этих маркеров (а также желательного – присутствия anti-HBs и уровня ДНК HBV) и иммуносупрессивного потенциала планирующихся для назначения препаратов. На рисунках 1-5 приведены примеры оценки риска реактивации HBV в зависимости

от соотношения названных параметров (R. P. Perrillo et al., 2015; F. Bessone et al., 2016). Как видно из рисунков 1 и 2, независимо от иммуносупрессивного потенциала препарата, низким считается риск у лиц, выздоровевших от гепатита В (anti-HBs+ и/или anti-HBc+ при HBsAg- и HBV ДНК-), высоким – при HBsAg+, высоким уровне HBV ДНК. Максимально высокий риск реактивации HBV имеется при HBsAg+, высоком уровне HBV ДНК и высоком иммуносупрессивном потенциале препарата (рис. 3). При низком иммуносупрессивном потенциале противоревматического лекарственного средства даже при HBsAg+ и высоком уровне HBV ДНК риск реактивации колеблется от низкого до умеренного (рис. 4). В то же время высокий иммуносупрессивный потенциал препарата детерминирует высокий риск реактивации HBV, в том числе у выздоровевших пациентов (anti-HBs+ и/или anti-HBc+ при HBsAg- и HBV ДНК-) (рис. 5). Соответственно степени риска рекомендуется более или менее интенсивный/частый контроль иммунологических и биохимических тестов в процессе лечения. На рисунке 6 приведена градация рисков реактивации HBV (высокий, средний, низкий) с учетом серологического HBV-статуса и иммуносупрессивного потенциала конкретных препаратов, включая разные дозы глюкокортикоидов, ГК (R. P. Perrillo et al., 2015; F. Bessone et al., 2016).

3. Согласно консолидированному мнению CDC, EASL, APASL, AASLD, AGA и ASCO профилактику реактивации HBV следует проводить всем пациентам с HBsAg+, а также лицам с HBsAg-/anti-HBc+, если а) иммуносупрессивное лечение связано с высоким риском реактивации HBV (см. выше оценку риска); б) обнаруживается ДНК HBV. Профилактика реактивации HBV должна быть проведена до начала или во время иммуносупрессивной терапии. Относительно продолжительности проведения профилактики не существует единого мнения из-за отсутствия доказательных данных, однако в любом случае ее нужно продолжать не менее чем в течение 6 мес после завершения иммуносупрессивной терапии. По мнению специалистов AASLD (A. S. Lok et al., 2009), она должна длиться в течение 6 мес после завершения иммуносупрессивной терапии, если HBV ДНК <2000 МЕ или пока цели лечения (переход в статус неактивного носительства с низкой вирусемией или в статус выздоровевшего) не достигнуты, если уровень HBV ДНК >2000 МЕ. В AGA и ASCO считают, что профилактику реактивации HBV целесообразно продолжать 6 мес после иммуносупрессивной терапии или не менее 12 мес, если применялись анти-В-клеточные средства (K. R. Reddy et al., 2015; J. P. Hwang et al., 2015). EASL и APASL рекомендуют проводить профилактику в течение 12 мес после иммуносупрессивной терапии независимо от ее содержания (EASL, 2012; S. K. Sarin et al., 2016).

4. Данные рандомизированных контролируемых исследований по профилактике реактивации HBV при проведении иммуносупрессивной терапии (преимущественно при злокачественных опухолях крови и печени) свидетельствуют об эффективности HBV-противовирусной терапии. При выборе терапии предпочтение отдается препаратам с высоким генетическим барьером развития резистентности (тенофовир, энтекавир) (K. R. Reddy et al., 2015). Показано, что профилактика энтекавиром ассоциируется со значительно более низким уровнем реактивации HBV по сравнению с ламивудином (H. Huang et al., 2014), а адефовир менее мощный, чем тенофовир в лечении HBV (P. Marcellin et al., 2008). Ламивудин рассматривается в качестве возможного варианта терапии только в комбинации с адефовиром (T. G. Vassiliadis et al., 2010).

5. Если пациент не сообщает о наличии у него гепатита С, то для определения – нет ли коинфицированности HBV и HCV на первом этапе достаточно установить суммарные АТ к HCV (CDC's Testing Recommendations for hepatitis C virus infection 15 Apr 2015; WHO: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016; УКПМД «Вірусний гепатит С», 2014).

6. Если по результатам определения АТ к HCV у пациента впервые выявлен гепатит С, требуется консультация инфекциониста для дообследования (в частности, для определения РНК HCV, генотипа вируса) и принятия решения о необходимости проведения специфической противовирусной терапии. В случае если врач-инфекционист считает целесообразным проводить лечение гепатита С противовирусными препаратами прямого действия или же известно, что пациент указанную терапию получает, такой HBV/HCV-коинфицированный больной попадает в категорию повышенного риска реактивации HBV. В релизе FDA, посвященном этому вопросу (сайт FDA, 8 октября 2016 года), указывается, что у любого пациента с наличием в настоящее время или в прошлом HBV, получающего по поводу гепатита С некоторые противовирусные препараты прямого действия (DAAs -direct-acting antivirals),

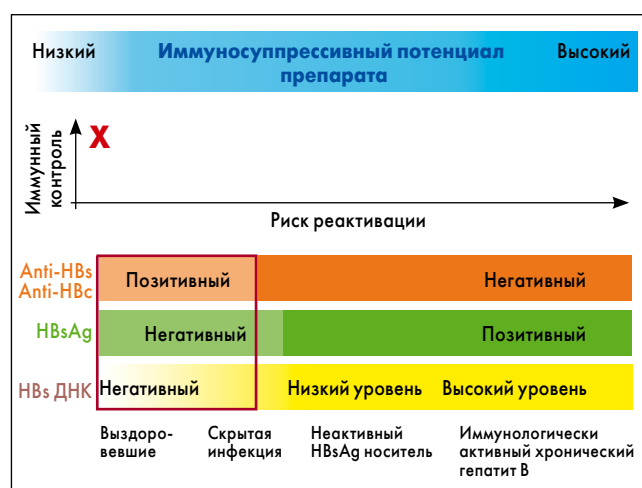


Рис. 1. Оценка риска реинфекции HBV



Рис. 2. Оценка риска реактивации HBV

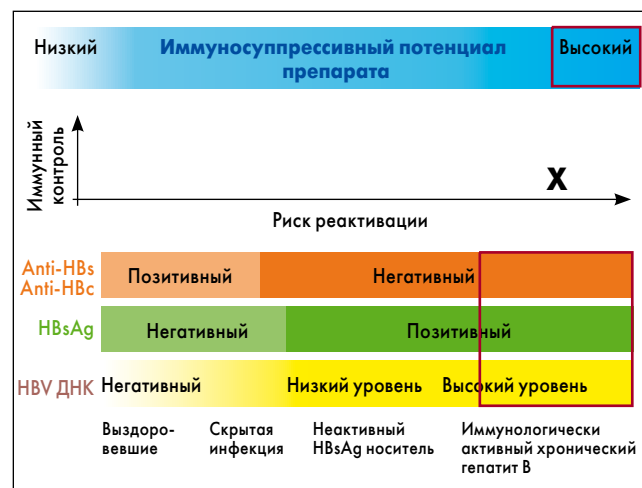


Рис. 3. Оценка риска реактивации HBV

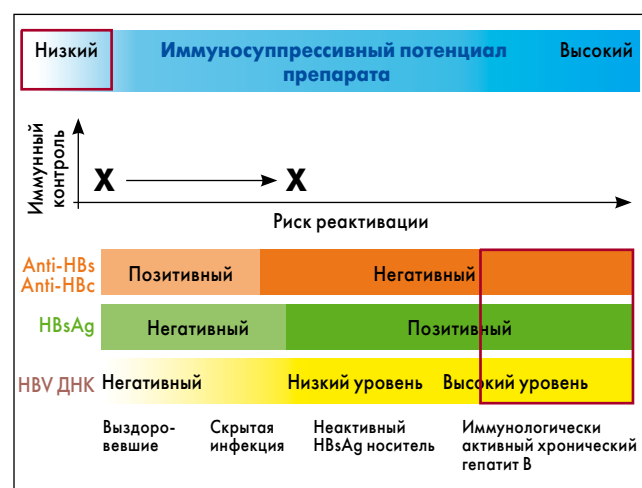


Рис. 4. Оценка риска реактивации HBV

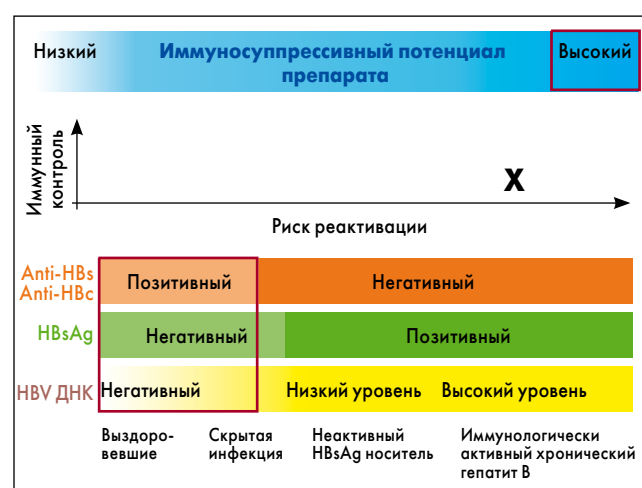


Рис. 5. Оценка риска реактивации HBV

имеется риск реактивации HBV. В определенных случаях такая реактивация сопровождается развитием серьезной патологии печени или смертью пациента. К противовирусным препаратам прямого действия относятся софосбувир, даклатавир, ледипасвир, симепревир, софосбувир/велпатасвир (последний является первым универсальным препаратом для лечения всех генотипов 1-6 HCV). В связи с этим FDA рекомендует осуществлять мониторинг на HBV во время и после окончания лечения такими препаратами. Ранее об этом не сообщалось, поскольку пациентов с коинфекцией HBV исключали из рандомизированных клинических исследований по изучению противовирусных препаратов прямого действия. Согласно результатам обсервационного исследования пациентов китайской национальности, получавших противовирусные препараты прямого действия (C. Wang et al., 2016), и анализа данных открытой фазы исследования по изучению ледипасвира/софосбувира (M. S. Sulkowski et al., 2016), случаи реактивации HBV наблюдали только у пациентов с наличием HBsAg. У лиц со статусом HBsAg-/anti-HBc+ доказательств реактивации не получено.

7. Исчерпывающих рекомендаций по поводу действий относительно предупреждения реактивации HBV у пациентов, которые получают терапию противовирусными препаратами прямого действия HCV, не существует. С учетом приведенных выше данных у таких пациентов, вероятно, целесообразно по возможности воздерживаться от назначения препаратов с высоким и средним иммуносупрессивным потенциалом, если у них выявляется HBsAg. В рекомендациях AASLD (AASLD/IDSA HCV Guidelines. September 2016) указывается, что стартовая оценка относительно HBV-инфекции у всех пациентов, которые начали лечение гепатита С противовирусными препаратами прямого действия, должна включать определение HBsAg, anti-HBs и anti-HBc. У лиц с HBsAg+ следует проводить оценку ДНК HBV до, во время и сразу же после терапии такими препаратами. При активной HBV-инфекции рекомендуется начать ее лечение до или одновременно с терапией HCV противовирусными препаратами прямого действия. При низком или неопределяемом уровне ДНК HBV достаточно мониторинга реактивации HBV во время терапии HCV. Авторы отмечают, что данных для предоставления рекомендаций для пациентов с HBsAg- и anti-HBc+ или anti-HBs+/anti-HBc+ недостаточно.

Рассмотренный алгоритм действий в отношении предупреждения реактивации HBV-инфекции у пациентов ревматологического профиля, которым планируется проведение иммуносупрессивной терапии, представляет собой обобщенную точку зрения многих профессиональных ассоциаций, прежде всего гепатологических, с формулировкой позиций, касательно которых почти нет разногласий. Вместе с тем авторы всех рекомендаций акцентируют внимание на том, что в ряде случаев необходим индивидуальный подход, важное значение имеет мнение опытного инфекциониста и лабораторный мониторинг, в отношении многих препаратов имеется недостаточно информации или она противоречива. Видимо, именно поэтому в рекомендациях по лечению отдельных ревматических заболеваний эти вопросы либо не рассматриваются вовсе, либо освещаются пунктирно. Например, в последних рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR) по ведению больных с ревматоидным артритом (J. A. Singh et al., 2016) отсутствуют специфические рекомендации касательно скрининга на HBV, хотя указывается, что при активной HBV-инфекции иммуносупрессивная терапия может назначаться при условии сопутствующего лечения HBV, у пациентов с HBsAg+ следует провести профилактику реактивации HBV до начала иммуносупрессивной терапии, а у лиц с HBsAg-/anti-HBc+ целесообразен мониторинг ДНК HBV.

Среди всех иммуносупрессивных препаратов, применяющихся в ревматологии, самыми небезопасными в плане реактивации HBV являются иммунобиологические агенты. По данным AGA, освещенным в рекомендациях по профилактике реактивации вирусного гепатита В на фоне иммуносупрессивной терапии (K. R. Reddy et al., 2015), наиболее высокий риск реактивации HBV (>10%) характерен для анти-В-клеточных препаратов (например, ритуксимаба), а также ГК в дозах 10-20 мг/сут и выше в преднизолоновом эквиваленте в течение ≥4 нед у пациентов с HBsAg+ и anti-HBc+. К препаратам умеренного риска реактивации HBV (1-10%) относятся ингибиторы ФНО, устекинумаб, ингибиторы тирозинкиназы и ГК в низких дозах (<10 мг/сут по преднизолону) и средних дозах (10-20 мг/сут

Продолжение на стр. 28.

Проблема реактивации вирусного гепатита В при лечении больных ревматологического профиля

Продолжение. Начало на стр. 26.

по преднизолону) в течение ≥ 4 нед и более. Группу низкого риска (менее 1%) составляют метотрексат, азатиоприн, ГК, вводимые внутрисуставно или принимаемые орально в любых дозах не более одной недели. Внутри групп умеренного и низкого риска выделяются подгруппы по серологическому статусу с соблюдением общей закономерности: риск выше при HBsAg+/anti-HBc+, ниже при HBsAg-/anti-HBc+. Примечательно, что в недавно опубликованной работе (C. Laoharand et al., 2015) утверждается, что даже длительное применение метотрексата у больных ревматологического профиля не приводит к реактивации гепатита В. Крупный анализ случаев пациентов с аутоиммунными заболеваниями, имевших HBsAg+ или anti-HBc+ и получавших терапию ингибиторами ФНО (n=257), показал, что среди пациентов с HBsAg+ реактивация HBV наблюдалась в 39% случаев, а среди больных с anti-HBc+ — лишь в 5% (R. Perez-Alvarez et al., 2011). При этом у пациентов, имевших HBsAg, реактивация HBV достоверно чаще регистрировалась у лиц, которые получали предшествующую иммуносупрессивную терапию, по сравнению с теми, кто ее не получал (96 vs 70%), и встречалась в 2,7 раза реже у получавших противовирусную профилактику. У пациентов с anti-HBc+, получавших противовирусную профилактику, случаев реактивации HBV не наблюдали. При применении ритуксимаба реактивация HBV также может быть предотвращена профилактической противовирусной терапией (J. Villadolid et al., 2010). В отношении абатацепта данные противоречивы: если несколько лет назад риск реактивации HBV при его применении приравнивали к таковому для ингибиторов ФНО (P. S. Kim et al., 2012), то в недавней работе (M. Padovan et al., 2016) была

продемонстрирована безопасность препарата у больных ревматоидным артритом (РА) с серологическими признаками перенесенной или текущей HBV-инфекции. Даже короткий курс тоцилизумаба (3 дозы) может повышать риск реактивации HBV у больных РА с хронической HBV-инфекцией, хотя пациенты оставались асимптоматичными и имели благоприятные исходы после противовирусной терапии (L.-F. Chen et al., 2017).

В заключение следует отметить, что ситуация с применением иммуносупрессивных агентов у больных ревматическими заболеваниями с сопутствующим хроническим гепатитом С выглядит значительно оптимистичней. В публикациях последних лет констатируется, что профиль безопасности анти-ФНО-препаратов в отношении HCV-инфекции является приемлемым, такая терапия не сопровождается активацией вируса, а даже если это и происходит, то обычно не сопровождается жизнеугрожающим поражением печени, по крайней мере при непродолжительном (1-2 года) лечении (A.M.G. Brunasso et al., 2011; D. Vassilopoulos, G. V. Papatheodoridis, 2012). В связи с этим универсальный скрининг на HCV перед началом анти-ФНО-терапии считается необязательным, а наличие HCV не является противопоказанием для такого лечения, за исключением пациентов с циррозом, когда соотношение польза/риск должны оцениваться индивидуально (M. Pompili et al., 2013). Более того, полагают, что ингибиторы ФНО, в частности этанерцепт, могут быть даже полезными, поскольку ФНО-зависимые механизмы вовлечены в поддержание воспаления печени и прогрессирование фиброза при HCV-инфекции (Vigano M. et al., 2012). Согласно результатам многоцентрового рандомизированного клинического исследования (F. Iannone

et al., 2014), пациентов с РА и хронической HCV-инфекцией с нетяжелым гепатитом можно успешно лечить этанерцептом и метотрексатом без повышения риска гепатотоксичности и репликации HCV. На фоне лечения анти-ФНО-препаратами пациентов с HCV-инфекцией рекомендуется мониторировать функцию печени каждые 3 мес (M. Pompili et al., 2013). При необходимости проведения анти-HCV-противовирусной терапии на фоне применения иммуносупрессивных препаратов она считается эффективной и безопасной (K. Ooka, J. K. Lim, 2016). Вместе с тем остается незыблемым постулат, что при остром или обострениях хронического гепатита С следует избегать назначения как традиционных, так и иммунобиологических иммуносупрессивных препаратов. I

Таблица. Риск реактивации HBV с учетом серологического статуса и иммуносупрессивного потенциала		
Уровень риска	Статус серологического риска	Статус иммунологического риска препарата
Высокий	HBsAg+ Высокий HBV ДНК или HBcAg+	• В-клетки, разрушающие агенты • Системная химиотерапия • Средние/высокие дозы глюкокортикоидов
Средний	HBsAg+ Anti-HBc+ Anti-HBc-	• Ингибиторы ФНО • Ингибиторы тирозинкиназы • Другие ингибиторы цитокинов и интегринов • Трансартериальная химиоэмболизация • Низкие/средние/высокие дозы глюкокортикоидов ¹
Низкий	HBsAg- Anti-HBc+ Anti-HBc+	• Метотрексат • Азатиоприн • 6-меркаптопурин • Низкие дозы глюкокортикоидов ²

¹ ≥ 10 мг для ≥ 4 недель для HBsAg+/anti-HBc-.
² <10 мг для ≥ 4 недель для HBsAg+/anti-HBc-
³ 10 мг для ≥ 4 недель для HBsAg+/anti-HBc+
⁴ <1 недели для HBsAg+/anti-HBc+
⁵ <10 мг для ≥ 4 недель для HBsAg/anti-HBc+

Список литературы находится в редакции.

37

ДАЙДЖЕСТ

СУСТАМАР — растительный хондропротектор для базисной терапии заболеваний суставов

Экстракт из корней МАРТИНИИ душистой (*Narparaghytum procumbens*) традиционно применяется в Европе как растительное средство, облегчающее боль при хронических воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов. В Украине зарегистрирован единственный препарат экстракта мартинии — **СУСТАМАР** (производитель — «Эспарма», Германия), содержащий высокую концентрацию действующего вещества — 480 мг сухого экстракта в одной таблетке.

В экспериментальных исследованиях установлено, что активные компоненты экстракта мартинии (гарпагозид и гарпагид) уменьшают воспаление и облегчают боль посредством ингибирования воспалительных цитокинов, таких как TNF- α , интерлейкин-1 β (IL-1), IL-6 [1]. А недавно было установлено, что эти же активные компоненты являются высокоселективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) с силой связывания, сопоставимой с таковой классических нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [2]. Кроме того, гарпагозиды подавляют выработку матричных

металлопротеиназ, отвечающих за процессы дегенерации хрящевой ткани [3].

Таким образом, СУСТАМАР — это природный хондропротектор с противовоспалительным и анальгетическим действием, лишенный побочных эффектов, характерных для синтетических препаратов. Такое сочетание характеристик очень востребовано в ревматологической практике, ведь для контроля боли и воспаления пациенты вынуждены принимать длительными курсами НПВП, что чревато рядом побочных эффектов.

В клинических исследованиях препараты экстракта мартинии подтвердили способность уменьшать боль и улучшать функцию суставов при остеоартрозе разной локализации [4-6], а также в случае разнообразных болевых артропатий — полиартрит, коксартроз, артроз шейного отдела позвоночника [7, 8].

Дозозависимый эффект экстракта мартинии позволяет индивидуализировать терапию препаратом СУСТАМАР. Так, например, больным с более выраженными симптомами можно рекомендовать начать курс лечения с 2 таблеток 2-3 раза в сутки. Через 1 мес лечения или после того, как симптомы уменьшатся,

дозировку можно снизить до 1 таблетки 2 раза в сутки. Пациентам с более легким течением и ранней стадией остеоартроза рекомендуется принимать СУСТАМАР по 1 таблетке 2 раза в сутки. Профиль безопасности и хорошая переносимость препарата СУСТАМАР позволяют использовать его длительными курсами, даже в течение 12 мес [9]. Ряд исследований показал, что лечение экстрактом мартинии позволяет снизить дозы НПВП [4], а у 60% пациентов с остеоартрозом вообще отказаться от них [8].

Безусловно, ни один хондропротектор не спасет сустав на последней стадии остеоартроза. Тем не менее СУСТАМАР в монотерапии или в комбинации с НПВП как минимум существенно улучшает качество жизни больного и позволяет надолго отсрочить операцию протезирования сустава. А у пациентов с начальными проявлениями артропатии СУСТАМАР способен активно затормозить развитие заболевания и не довести состояние пациента до критической точки.

Список литературы находится в редакции.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

37

СУСТАМАР®

Экстракт МАРТИНИИ 480 мг

Мрія суглобів!

Новий німецький хондропротектор комбінованої дії

Лікування захворювань суглобів та хребта

Ефективність та безпека доведені ґрунтовними дослідженнями

esparma

* — Ribbat J.M., Schakau D. Behandlung chronisch aktivierter Schmerzen am Bewegungsapparat. Natura Med 16 (2001) N3, s.23-30.
Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Сустанар Р.П. МОЗ № ІА/12869/01/01 від 09.04.2013 р. Заявник: Еспарма ГМБХ, Німеччина. Виробник: Фарма Верігерде ГМБХ, Німеччина.
Склад: 1 таблетка містить сухого екстракту з коренів мартинії запашної 480 мг. Лікарська форма: Таблетки, вкриті оболонкою. Показання для застосування: Захворювання, що супроводжуються болем у спині, артрити, тенідити, тендовагітис, коксартрози, гонартрози, спонділоартрози, остеохондроз та остеохондропатії, як хондропротектор для запобігання ураженням суглобів при інтенсивних навантаженнях. Протипоказання: Підвищена чутливість до компонентів препарату та інші. Побічні ефекти: Надмірна сенсибілізація та інші.



Европейский конгресс по сердечной недостаточности и Всемирный конгресс по острой сердечной недостаточности. Обзор материалов

29 апреля – 2 мая 2017 года, г. Париж, Франция



Конгресс Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности (СН) традиционно проходил параллельно с IV Всемирным конгрессом по острой СН. Мероприятие в который раз поражает своими масштабами: более 5 тыс. участников из более 100 стран мира, свыше 2150 докладов по результатам последних научных исследований, посвященных острой и хронической СН, аппаратной терапии и инновационным технологиям. Конференция включала научные сессии по вопросам фибрилляции предсердий и СН; стационарного и амбулаторного лечения пациентов; фармакологической терапии в соответствии с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ); коморбидных состояний; аритмии и имплантируемых устройств. Основное внимание экспертов было уделено вопросам профилактики прогрессирования СН. В нынешнем году конгресс прошел под лозунгом «Rendez-vous with the future» («Встреча с будущим»), поскольку впервые большое внимание уделялось молодым исследователям и их работам. Отдельная сессия была посвящена 50-й годовщине первой в мире операции по трансплантации сердца (ТС).



Ценность суточного мониторинга ЧСС у пациентов с ХСН

Контроль сердечного ритма у пациентов с СН обычно заключается в единичном измерении частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время амбулаторного приема. Однако 24-часовой амбулаторный мониторинг ЧСС может дать более точную оценку индивидуального ритма. V. Habenicht и соавт. (Австрия) представили результаты проспективного исследования, в котором изучали связь между показателями единичных измерений ЧСС на приеме и средними значениями ЧСС при 24-часовом мониторингировании у пациентов с хронической СН (ХСН) в условиях амбулатории. В испытании приняли участие 28 больных со стабильным течением ХСН (средний возраст – 62,6±10,3 года; 35% женщины; средняя ФВ ЛЖ – 34±9%), у которых сперва определяли ЧСС в положении сидя и лежа на спине, а затем после суточного мониторингирования (с помощью устройства для контроля уровня артериального давления – АД) определяли среднее значение ЧСС (ЧСС ≥70 уд/мин считалась повышенной).

В общей сложности средняя ЧСС в положении сидя составляла 69,5±15,6 уд/мин, в положении лежа – 71,5±15,3 уд/мин, а средняя суточная ЧСС – 67,6±10,6 уд/мин. Среднесуточная ЧСС коррелировала с ЧСС в положении сидя (корреляция Пирсона; $r=0,620$; $p=0,001$) и в положении лежа на спине ($r=0,398$; $p=0,044$). ЧСС ≥70 уд/мин была зарегистрирована у 9 пациентов (33,3%) при измерении сидя, у 13 участников (46,4%) – в положении лежа и у 13 больных (48,1%) при 24-часовом мониторинге. Среди пациентов с нормальными значениями ЧСС в положении лежа ($n=14$) у 3 (21,4%) была зафиксирована повышенная ЧСС при суточном мониторингировании и, наоборот, у 3 больных (23,1%) с повышенной ЧСС в положении лежа среднесуточная ЧСС оставалась в пределах нормы. При сравнении ЧСС, измеренной в положении сидя, со среднесуточной ЧСС у 5 (29,4%) участников было выявлено повышение последней, при нормальных значениях в положении сидя, в то время как у 2 (22,2%) пациентов с повышенной

ЧСС в положении сидя ее показатель при 24-часовом мониторингировании не выходил за рамки нормальной ЧСС.

Таким образом, у больных ХСН результаты единичного измерения пульса во время поликлинического приема умеренно коррелируют с показателями 24-часового мониторингирования ЧСС. Результаты, полученные на приеме, как правило, оказываются выше среднесуточных значений. Примерно у каждого пятого пациента с нормальной ЧСС на приеме повышена среднесуточная ЧСС, в то время как у аналогичной доли пациентов с повышенной ЧСС на приеме фиксируются нормальные цифры среднесуточной ЧСС. Клиническая значимость выявленного расхождения и превосходство среднесуточной ЧСС над единичным измерением как целевого показателя при лечении СН должны быть изучены в дополнительных исследованиях.

Нужна ли новая классификация ХСН?

Итальянские ученые P. Severino и соавт. представили новую стадиальную классификацию СН, а также результаты исследования, в котором сравнивали точность последней классификации и классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) в отношении общего клинического прогноза. Классификация получила название HLM (аналогично классификации TNM в онкологии), где Н указывает на поражение сердца (систолическую и диастолическую функции и объемы ЛЖ, структурное поражение и ремоделирование ЛЖ, бивентрикулярную дисфункцию), L – вовлечение легких (гемодинамические или клинические признаки застоя в малом круге кровообращения), а M – нарушение функции периферических органов (поражение почек, печени, мозга и органов кроветворения). В исследовании приняли участие 780 пациентов с диагнозом СН или риском ее развития, которые были классифицированы по NYHA и HLM. Частота MACCE (развития серьезных нежелательных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных явлений) и риск сердечной-сосудистой смерти оценивались спустя 6 и 12 мес. Авторы исследования сделали вывод, что классификация пациентов по системе

HLM представляется более точной для стратификации риска повторных госпитализаций по поводу MACCE и риска сердечно-сосудистой смерти среди пациентов с СН. Интересно, что в классификации NYHA только IV функционального класса (ФК) имел достоверную прогностическую ценность. При рассмотрении системы HLM следует отметить, что любая степень вовлечения легких (L1-3) и дисфункция двух или более органов (M2-3) имеют высокую прогностическую значимость. Полученные результаты свидетельствуют о том, что к классификации больных СН необходим более широкий и системный подход, а не «кардиоцентрическая» методология NYHA.

Ультразвуковая диагностика нарушений сократимости миокарда

Эхокардиография (ЭхоКГ) с векторным анализом (speckle-tracking) двухмерного изображения (2DSTE) является относительно новым и надежным методом оценки состояния миокарда. Однако данных, касающихся использования вышеописанного метода для выявления локального фиброза миокарда у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ИДКМ) и систолической дисфункцией ЛЖ, в настоящее время недостаточно. L. Lupi и соавт. (Италия) в ретроспективном исследовании прослеживали взаимосвязь между фиброзом миокарда, выявленным при помощи кардиальной магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием гадолинием (LGE) и 2DSTE. К участию в испытании были привлечены 72 пациента с ФВ ЛЖ ≤45% (76% – мужчины, средний возраст – 56±15 лет), страдающих ИДКМ. Всем участникам была выполнена кардиальная МРТ и 2DSTE (временной интервал между исследованиями <90 дней). Кардиальную МРТ проводили для выявления фиброза в каждом сегменте миокарда. Для анализа региональной сократительной функции (региональная продольная – RL2D – деформация для каждого из 17 сегментов миокарда) были определены пиковые систолические продольные деформации и глобальная

функция (глобальная продольная – GL2D – деформация). Позднее усиление сигнала от гадолиния LGE (60 пациентов) имело срединное (midwall) и субэпикардальное распределение у 82 и 8% пациентов соответственно. Наблюдалась положительная корреляция между размером участков фиброза миокарда, определяемым по LGE на МРТ, и пиковой систолической продольной деформацией для всего ЛЖ, базальных и срединных сегментов желудочков, но не апикальных (верхушечных) сегментов. Пороговое значение RL2D в -7,5% по ROC-кривым идентифицировало сегменты LGE (чувствительность 91%; специфичность 81%), а пороговое значение GL2D в -10,2% по ROC-кривым идентифицировало присутствие LGE в ЛЖ (чувствительность 76%; специфичность 72%).

Таким образом, существует связь между распространенностью фиброза, выявленной по LGE на кардиальной МРТ, и деформацией миокарда, определяемой при помощи 2DSTE. RL2D и GL2D деформации могут быть полезны в определении наличия и локализации фиброза миокарда, особенно у пациентов, которые по каким-либо причинам не могут пройти МРТ, а также играть определенную роль в прогнозировании исхода заболевания.

Дигоксин способен повышать смертность пациентов с ХСН

На сегодняшний день появляется все больше данных о том, что терапия дигоксином может увеличивать риск смерти у пациентов с СН. M.M. Khateeb и соавт. (Саудовская Аравия) при изучении этого факта проанализировали медицинские записи 2298 последовательно госпитализированных пациентов с СН в период между 2000 и 2015 годами. В общей сложности в исследование включили 325 больных, получавших лечение дигоксином, которые были сопоставлены с 750 пациентами группы контроля, не принимавшими данное лекарственное средство. Контрольная когорта не отличалась от основной по демографическим и клиническим

Продолжение на стр. 30.

Европейский конгресс по сердечной недостаточности и Всемирный конгресс по острой сердечной недостаточности. Обзор материалов

Продолжение. Начало на стр. 29.

характеристикам, за исключением более тяжелого течения СН и более высокой частоты фибрилляции предсердий. По окончании среднего периода наблюдения продолжительностью 4 года использование дигоксина ассоциировалось с достоверно большей частотой летальных исходов (21,8 vs 12,9%; нескорректированный относительный риск, ОР 1,81; 95% доверительный интервал, ДИ 1,33–2,45; $p=0,001$). Выявленная взаимосвязь оставалась значительной даже после введения поправок на индекс соответствия, фибрилляцию предсердий, ФВ ЛЖ и ФК СН по NYHA (ОР 1,74; 95% ДИ 1,20–2,38; $p\leq 0,0001$).

Таким образом, согласно результатам данного анализа дигоксин увеличивает риск смерти от любой причины среди пациентов с СН. По мнению авторов исследования, рутинное применение дигоксина в клинической практике должно ставиться под сомнение до тех пор, пока его польза у пациентов, получающих адекватную терапию по поводу СН, не будет подтверждена в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях.

β-блокаторы и клинические исходы ХСН: новые данные

К. Karel Labr и соавт. (Чехия) представили результаты своего исследования, в котором оценивали дозозависимое влияние терапии β-блокаторами на частоту госпитализаций и смертность больных с СН и сниженной ФВ ЛЖ. Специалисты изучили данные из регистра FARMacology и NeuroHumoraL (FAR NHL) 1100 клинически стабильных в течение минимум 1 мес пациентов с ФВ ЛЖ $<50\%$ (средний возраст — 65 лет; 80,8% — мужчины). Участников исследования разделили на 4 группы в зависимости от дозы β-блокатора. В общей сложности 20% пациентов получали низкую дозу (LD), 57% — среднюю (MD), 17% — высокую дозу (HD) и 6,2% не получали лечения β-блокатором (группа O). Ученые выявили, что дозы β-блокатора напрямую зависели от уровня АД (LD — 124/77; MD — 129/80; HD — 132/82 мм рт. ст.; $p<0,001$), ФВ ЛЖ (LD — 29,5%; MD — 30,5%; HD — 32,0%; $p=0,003$), клиренса креатинина (LD — 78,7; MD — 87,8; HD — 91,1 мл/мин; $p=0,001$) или массы тела пациентов (LD — 83,2; MD — 88,7; HD — 93,5 кг; $p<0,001$). Установлена обратная зависимость дозы от концентрации NT-proBNP в сыворотке крови (LD — 767; MD — 456; HD — 314 пг/мл; $p<0,001$). В общей сложности однолетняя смертность и частота госпитализаций составили 7,5 и 39,6% соответственно. Повышение дозы β-блокаторов ассоциировалось с достоверно более низкими показателями смертности (O 13,2%; LD — 10,7%; MD — 6,3%; HD — 5,9%) и частотой госпитализаций (O 45,6%; LD — 43,8%; MD — 38,0%; HD — 38,0%). 17 пациентам была выполнена ортотопическая ТС.

Таким образом, по данным регистра FAR NHL, около 94% пациентов с СН и сниженной ФВ принимали β-блокаторы, но только 17% из них получали терапию высокими дозами. Чем тяжелее протекало заболевание (чем ниже АД, клиренс креатинина, ФВ ЛЖ, масса

тела и чем выше NT-proBNP), тем ниже были дозы β-блокаторов, которые принимали и переносили пациенты. Чем выше была доза β-блокатора, тем ниже оказалась смертность от всех причин и меньше число госпитализаций.

Т. Ajam и соавт. (США) представили результаты ретроспективного исследования, в котором сравнивали эффективность β-блокаторов карведилола и метопролола сукцината в снижении летальности среди пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ.

Исследователи проанализировали медицинские записи 114 745 пациентов с ФВ ЛЖ $<40\%$, полученные из крупной базы данных системы госпиталей помощи ветеранам американской армии за период 2007–2015 гг. Скорректированный ОР смерти при использовании метопролола по сравнению с карведилолом составлял 1,04 (95% ДИ 1,02–1,06; $p<0,0001$). Преимущество лечения карведилолом также наблюдалось при анализе подгрупп в зависимости от пола, возраста (старше или моложе 65 лет), продолжительности терапии (>3 или >6 мес) и ЧСС.

Авторы исследования сделали вывод, что терапия карведилолом превосходит лечение метопрололом сукцинатом в отношении снижения риска летальных исходов у больных с СН и систолической дисфункцией ЛЖ.

А. Corletto и соавт. (Германия) изучали влияние на выживаемость схем терапии β-блокаторами, ориентированных на достижение целевой дозы и целевой ЧСС. В испытание включили 1669 пациентов с диагнозом ХСН ишемической этиологии или ИДКМ, установленным по крайней мере за 6 мес до начала исследования. Все участники получали лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА). Целевой дозы β-блокатора ($\geq 95\%$ от указанной в рекомендациях) удалось достичь у 12% участников, а целевого уровня ЧСС (51–69 уд/мин) — у 17,1% больных. У 627 (37,6%) пациентов целевые показатели не были достигнуты, а 556 (33,3%) участников не принимали β-блокаторы. За средний период наблюдения в 42,8 мес умерли 733 (43,9%) участника: 20,9; 28,4; 41,6 и 62,8% в каждой группе соответственно ($p<0,001$). Прогностическое значение достижения целевой дозы было сопоставимо с достижением целевой ЧСС.

Авторы исследования сделали вывод, что достижение рекомендованной протоколом дозы β-блокатора или целевого уровня ЧСС оказывает схожий положительный эффект на выживаемость пациентов с ХСН. Наиболее благоприятный прогноз определяется при достижении как целевой дозы, так и целевой ЧСС.

Инотропная терапия при острой и хронической СН

В международном исследовании **А. Mebazaa и соавт.** (Франция, Испания, Швеция, Италия, Румыния, Швейцария, Греция) оценивали влияние различных препаратов группы инотропов и/или вазопрессоров на частоту летальных исходов от любой причины в отдаленном периоде в большой когорте пациентов с острой СН. Специалисты проанализировали

данные 12 785 пациентов из 21 страны Европы, Северной Африки и Ближнего Востока, полученные из регистра ESC-HF-LT (The European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry) за период 2011–2013 гг. Средняя продолжительность наблюдения составила 381 день. В общей сложности были представлены данные 606 пациентов с острой СН, получавших терапию инотропами. Средний возраст пациентов составил 67 (± 13) лет; 33,4% — женщины; среднее значение систолического АД 112 (± 27) мм рт. ст. на момент включения в исследование. У 45,7% участников отмечались признаки гипоперфузии, у 19,0% больных — признаки кардиогенного шока. Наиболее широко применяемыми препаратами из группы инотропов были добутамин (42,5%), дофамин (24,7%) и левосимендан (13,1%), средняя продолжительность лечения которыми составляла 36,0; 36,0 и 24,0 ч соответственно. Скорректированный ОР смерти от любой причины в отдаленном периоде был выше среди больных, получавших терапию дофамином (ОР 1,628), чем среди пациентов, получавших добутамин или левосимендан (ОР 1,055 и 1,292 соответственно).

Таким образом, по данным регистра ESC-HF-LT наиболее часто используемыми препаратами из группы инотропов в популяции пациентов с острой СН являются добутамин, дофамин и левосимендан. При сравнении перечисленных представителей группы было отмечено, что использование дофамина ассоциировано со значительно более высокой смертностью от всех причин в отдаленном периоде.

N. Vagras и соавт. (Швейцария) в ретроспективном исследовании оценивали эффективность повторного (с продолжительными временными интервалами) введения низких доз левосимендана (0,05 мкг/кг/мин на протяжении 24 ч) в отношении однолетней выживаемости без осложнений среди пациентов с прогрессирующей ХСН (ФВ ЛЖ $<40\%$ несмотря на 3 мес оптимальной терапии). На материале одного клинического центра (базы данных по СН) специалисты изучили данные 42 пациентов, у которых первая инъекция левосимендана применялась как дополнение к стандартной терапии декомпенсации СН и как минимум еще одна была запланирована. Медиана инфузий левосимендана спустя 4 нед от момента госпитализации составила 4,37 (от 2 до 12). Участники были сопоставлены с пациентами группы контроля, не получавшими терапию левосименданом, в соотношении 1:1. Контрольная когорта не отличалась от основной ни по демографическим, ни по клиническим характеристикам. Согласно основным результатам исследования частота первичной комбинированной конечной точки (летального исхода, незапланированной госпитализации по поводу СН или имплантации устройства помощи ЛЖ в течение первого года) была значительно ниже в группе левосимендана (33,3%), чем в группе контроля (64,3%) (ОР 0,49; 95% ДИ 0,26–0,93).

В дополнительном анализе авторы оценивали эффективность терапии левосименданом в дополнение к стандартному лечению препаратами групп

β-блокаторов, иАПФ, БРА и антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Исходные характеристики и статус пациентов на момент включения в исследование и после 3 инфузий левосимендана сравнивали между группами 14 пациентов, достигших конечной точки (33%), и 28 больных, выживших без развития осложнений. Специалисты определили, что ни исходные характеристики (возраст, пол, наличие ишемической болезни сердца (ИБС), ФВ ЛЖ), ни статус пациентов не влияли на частоту событий комбинированной конечной точки (летальных исходов, повторных госпитализаций или имплантации устройств помощи ЛЖ), возникающих в течение года после первого введения левосимендана. Лишь терапия β-блокаторами, доля (процент) пациентов на целевой дозе β-блокатора и ЧСС после трех инъекций левосимендана прогнозировали частоту наступления комбинированной конечной точки. После поправки на ЧСС и использование β-блокатора только доза последнего $>35\%$ от целевой оставалась значимой: отношение шансов, ОШ 0,64; 95% ДИ 1,07–0,87.

Таким образом, дополнительная терапия низкими дозами левосимендана (с регулярным плановым повторением инфузий) ассоциировалась с лучшим клиническим исходом у госпитализированных пациентов с прогрессирующей СН. Повторные курсы терапии низкими дозами левосимендана дают возможность оптимизировать (оттитровать) базисную терапию СН, особенно дозу β-блокаторов, от которой, в свою очередь, зависит прогноз в среднесрочной перспективе.

Эффекты блокады рецепторов ангиотензина II в зависимости от ФВ ЛЖ:

новые данные исследования CHARM

L. Lund и соавт. (Швеция) представили результаты анализа исследования CHARM (Candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity), в котором акцентировалось внимание на эффективности препарата из группы БРА кандесартана у пациентов с СН и умеренно сниженной ФВ ЛЖ (40–49%). Специалисты проанализировали данные 7598 пациентов (средний возраст — 18 лет; II–IV ФК по NYHA; эпизоды госпитализации в анамнезе), с диагнозом СН, установленным минимум за 4 нед до начала испытания. Из 7598 участников у 1322 (17%) была выявлена СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (HFmrEF). Данные пациенты занимали промежуточное положение между больными со сниженной ФВ (HFrEF; $n=4,323$; 57%) и сохраненной ФВ (HFpEF; $n=1,953$; 26%) с точки зрения наличия артериальной гипертензии в анамнезе, ФК по NYHA и индекса массы тела, но более походили на участников с HFpEF по таким характеристикам, как пол, возраст, среднее значение систолического АД, инфаркт миокарда и фибрилляция предсердий в анамнезе. В течение среднего периода наблюдения в 2,9 года частота регистрации первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН) снижалась по мере увеличения ФВ ЛЖ до 50%. Эффект кандесартана на клинический исход пациентов с HFmrEF был аналогичен таковому среди больных с HFpEF.

По мнению авторов работы, следует уделять больше внимания больным с СН и промежуточной ФВ ЛЖ. В настоящее время получено немного данных из рандомизированных исследований о влиянии

терапии на весь спектр ФВ ЛЖ. Определенные потенциальной эффективности лечения HFmrEF существующими препаратами требует проведения новых проспективных рандомизированных испытаний.

Терапия ивабрадином при синдроме низкого сердечного выброса у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование

L. Nguyen и соавт. (Франция) представили результаты многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в котором оценивали эффективность внутривенного введения ивабрадина пациентам с синдромом низкого сердечного выброса и синусовой тахикардией (ЧСС >100 уд/мин), возникшей на фоне применения добутамина после планового аортокоронарного шунтирования (АКШ). Терапия ивабрадином по сравнению с плацебо ассоциировалась с достоверно более высокой частотой достижения первичной конечной точки (снижение ЧСС до 80-90 уд/мин в течение >30 мин): 93 vs 40% соответственно; $p \leq 0,05$. Внутривенное введение ивабрадина способствовало значительному уменьшению уровня ЧСС (со 112 до 86 уд/мин; $p < 0,001$) при увеличении сердечного индекса (2,5-2,9 л/мин/м²; $p < 0,05$), ударного объема (от 38,0 до 60,0 мл; $p < 0,001$) и систолического АД (от 110 до 125 мм рт. ст.; $p < 0,05$). Перечисленные параметры в группе плацебо не изменялись. Следует отметить, что у 5 (35,7%) пациентов в группе ивабрадина имела место фибрилляция предсердий.

Таким образом, внутривенная терапия ивабрадином ассоциирована с достоверным снижением ЧСС без отрицательного влияния на сердечный выброс у пациентов с синдромом низкого сердечного выброса, получавших лечение добутамином после АКШ. По мнению авторов работы, наблюдаемый положительный эффект должен быть дополнительно подтвержден более крупными исследованиями.

Безопасность метформина у пациентов с острой СН на фоне сахарного диабета

Метформин является препаратом первой линии для лечения пациентов с сахарным диабетом (СД). Отдельного внимания требуют пациенты с СН, которая долгое время была противопоказанием к применению метформина из-за возможного развития лактоацидоза. Однако согласно последним данным риск метаболических нарушений повышен только у декомпенсированных больных с СН, особенно при нестабильном или остром состоянии. **Jin Joo Park и соавт.** (Сеул, Корея) также посвятили свою работу изучению влияния метаболической терапии метформином у пациентов с СД и острой СН на внутрибольничную смертность и частоту ТС. В общей сложности из 5620 пациентов, госпитализированных по поводу острой СН, 1998 (35,5%) страдали СД. Частота применения антидиабетических препаратов составила 46,4; 35,3; 35,2; 1,8; 8,3 и 11,9% для инсулина, сульфонилмочевины, метформина, тиазолидиндиона, акарбозы и ингибитора ДПП-4 соответственно. У больных, получавших метформин, вероятность летального исхода от любой причины или ТС была ниже, чем у лиц, не принимавших метформин (2,1 vs 7,4%; $p < 0,001$). Терапия метформином не влияла на частоту госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), сердечно-легочной реанимации, внутривенного введения

инотропов и использования вазопрессоров. Специалисты отметили тот факт, что необходимость в искусственной вентиляции легких и заместительной почечной терапии возникала реже на фоне приема метформина. Применение метформина было связано с уменьшением риска смерти в стационаре и ТС даже после поправки на значимые сопутствующие факторы (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,17-0,82).

Авторы исследования пришли к выводу, что терапия метформином на момент госпитализации по поводу острой СН не приводит к увеличению общей смертности и частоты операций по поводу ТС, что свидетельствует о безопасности его применения среди пациентов с СН.

Селективные ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 типа и новая гипотеза оптимизации диуретической терапии при ХСН

Существуют данные о том, что терапия селективным ингибитором натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 типа (SGLT2i) эмпаглифлозином способствует значительному сокращению длительности госпитализации по поводу СН и снижению риска сердечно-сосудистой смерти. По мнению экспертов, индуцированный SGLT2i осмотический диурез приводит к большему клиренсу свободной от электролитов воды, что, в свою очередь, способствует выведению жидкости из межклеточного пространства в большей степени, чем из кровеносного русла. У пациентов с СН такая терапия может привести к лучшему разрешению застоя с минимальным воздействием на артериальное наполнение и перфузию органов.

K. Hallow и соавт. (США) в своем исследовании рандомизировали 42 здоровых добровольца для получения SGLT2i дапаглифлозина или петлевого диуретика буметанида на протяжении 7 дней. Данные о 24-часовом диурезе и концентрации электролитов анализировали в математической модели трех компартментов: крови, межклеточной жидкости, периферического натрия и воды для симуляции эффектов каждого из препаратов в отношении объемов межклеточной жидкости и циркулирующей крови. Согласно полученным результатам сокращение объема межклеточной жидкости при терапии дапаглифлозином в 2 раза превышало уменьшение объема крови, в то время как при использовании буметанида сокращение объема межклеточной жидкости было на 22% меньшим, чем уменьшение объема крови. Результаты исследования подтверждают гипотезу о том, что за счет увеличения клиренса свободной от электролитов воды SGLT2i уменьшает объем межклеточной жидкости с меньшим воздействием на объем крови по сравнению с петлевыми диуретиками. СН часто сопровождается избыточным накоплением жидкости как в кровеносном русле, так и в интерстициальном пространстве, однако у многих пациентов с СН фактически имеет место недостаточное наполнение артерий по причине низкого сердечного выброса. Лечение таких пациентов должно быть направлено на достижение равновесия между необходимостью разрешения явлений застоя и сохранением артериального наполнения. SGLT2i положительно влияет на степень интерстициального застоя, не оказывая отрицательного воздействия в виде артериального недонаполнения, гипотонии, сниженной перфузии органов и активации нейrogормональных прессорных механизмов.

A. Cheung и соавт. (США) представили данные нового исследования, которые свидетельствуют о том, что эмпаглифлозин снижает расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) у пациентов с СД 2 типа (исходно с или без диагноза СН). Как отметил автор исследования, препараты из групп иАПФ или БРА — но не комбинация двух классов — являются основными фармакологическими агентами для сохранения функции почек у пациентов СД 2 типа. Ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 типа (SGLT2i), например эмпаглифлозин, также являются перспективным вариантом терапии. В исследовании EMPA-REG OUTCOME приняли участие 7020 пациентов с диагнозами СД 2 типа и любого сердечно-сосудистого заболевания (рСКФ у всех участников ≥ 30 мл/мин/1,73 м²), которые были рандомизированы для получения эмпаглифлозина в дозе 10 мг или 25 мг или плацебо. Изначально применение препарата у пациентов с СД 2 типа было ассоциировано с резким снижением рСКФ, однако по прошествии некоторого времени наблюдалась долгосрочная стабилизация данного показателя. Результаты не зависели от наличия у больных диагноза СН.

Специалистами уже запланированы дополнительные исследования, в которых будет оцениваться эффект эмпаглифлозина в отношении почек у пациентов с СН и сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ (с СД 2 типа или без него).

Влияние дефицита железа на толерантность к физической нагрузке и клинические исходы при ХСН

P. Martens и соавт. (Бельгия) посвятили свое выступление проблеме коморбидности анемии / дефицита железа (ДЖ) и ХСН. Анемия, как и ДЖ, нередко наблюдаются у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ (HFmrEF), оказывая существенное негативное влияние на клинический прогноз. В настоящее время недостаточно данных относительно распространенности, влиянии на толерантность к физической нагрузке и клинического исхода ДЖ при СН с умеренно сниженной ФВ (HFmrEF; 40-49%) и сохраненной ФВ (HFpEF) сравнительно с HFmrEF. Кроме того, нет информации о прогрессировании ДЖ у пациентов с ХСН без анемии.

На материале одного клинического центра (проспективной базы данных по СН) исследователи оценили функциональный статус пациентов — ФК по NYHA и величину VO_{2max} (потребление кислорода на максимуме нагрузки, пиковое потребление кислорода), данные ЭхоКГ и клинический исход, определяемый как смерть от любой причины и госпитализация по поводу СН, в зависимости от наличия ДЖ или анемии. ДЖ был определен в соответствии с установленными критериями (уровень ферритина 100 мкг/л или 100-300 мкг/л при коэффициенте насыщения трансферрина железом 20%). Диагноз анемии был выставлен в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (Hb 50%).

Ученые проанализировали данные 1197 пациентов (71% — мужчины) с СН (HFmrEF, n=897; HFmrEF, n=229; HFpEF, n=72). Общая распространенность ДЖ среди участников составляла 53% (HFmrEF 50%, HFmrEF 61% и HFpEF 64%), анемии — 36%. ДЖ в большей степени, чем анемия ($p < 0,001$), ассоциировался с низким показателем VO_{2max} у пациентов с СН. Неблагоприятный исход также в большей степени ассоциировался с ДЖ. Скорректированный ОР госпитализации по поводу СН

и смерти от любой причины составил 3,24 (2,31-4,56; $p < 0,001$) среди больных, у которых был выявлен ДЖ без анемии, и 4,93 (3,47-7,00; $p < 0,001$) среди участников с ДЖ и анемией, в то время как у пациентов с диагнозом анемии без ДЖ ОР составил 1,74 (1,09-2,78; $p = 0,020$). Из 8 пациентов без исходной анемии ДЖ в течение 39 мес наблюдения привел к развитию анемии в одном случае, что было расценено как результат прогрессирования ДЖ. Усугубление ДЖ было связано со значительно более высоким риском госпитализации и смерти (ОР=1,4; 95% ДИ 1,01-1,94; $p = 0,046$) по сравнению с пациентами без прогрессирования ДЖ.

Таким образом, ДЖ является частым спутником как HFmrEF, так и HFmrEF и даже HFpEF, оказывая отрицательное влияние на величину VO_{2max} и клинический исход пациентов. Усугубление ДЖ тесно коррелирует с повышенным риском ухудшения течения СН.

M. Tkaczyszyn и соавт. (Польша) изучали гипотезу, согласно которой у мужчин с СН и сниженной ФВ ЛЖ (HFmrEF) ДЖ прогнозирует уменьшение толерантности к физической нагрузке и ухудшение физической подготовленности независимо от показателей потери массы скелетной мускулатуры. В исследование включили 49 амбулаторных пациентов (средний возраст 65±11 лет; ФК по NYHA I/II/III: 39/45/16% соответственно; ишемическая этиология HFmrEF в 86% случаев; ФВ ЛЖ $\leq 40\%$) со стабильным течением HFmrEF. Специалисты оценили толерантность к физической нагрузке (проба с 6-минутной ходьбой), физическую подготовленность (компоненты фитнес-тестирования для пожилых лиц — тесты «Up and go», «Chair stand», «Arm curl» и 2-минутный степ-тест (2MST)), индекс мышечной массы (измеренный с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии) и уровень железа в организме пациентов. ДЖ определялся как уровень сывороточного ферритина 100 мкг/л или 100-299 мкг/л в сочетании с насыщением трансферрина 20%.

Концентрация растворимого трансферринового рецептора (sTfR) коррелировала с результатами пробы с 6-минутной ходьбой ($r = -0,063$; $p < 0,001$), тестов «Up and go» ($r = 0,51$; $p = 0,001$), «Chair stand» ($r = -0,56$; $p < 0,001$) «Arm curl» ($r = -0,36$; $p = 0,03$) и 2MST ($r = -0,45$; $p = 0,004$), уровень сывороточного ферритина — с показателями «Up and go» ($r = -0,39$; $p = 0,008$), «Chair stand» ($r = 0,41$; $p = 0,005$), «Arm curl» ($r = 0,46$; $p = 0,002$) и 2MST ($r = 0,39$; $p = 0,008$), а ДЖ — с результатами тестов «Up and go» ($r = 0,31$; $p = 0,04$), «Chair stand» ($r = -0,30$; $p = 0,046$) и «Arm curl» ($r = -0,44$; $p = 0,003$). Величины отношений аппендикулярная масса нежировых тканей / общая масса нежировых тканей (ALM/TLM) и аппендикулярная масса нежировых тканей / ИМТ (ALM/ИМТ) коррелировали с результатами тестов с 6-минутной ходьбой ($r = 0,44$; $p = 0,002$ и $r = 0,43$; $p = 0,003$), «Up and go» ($r = -0,34$; $p = 0,02$ и $r = -0,38$; $p = 0,009$), «Chair stand» ($r = 0,37$; $p = 0,01$ и $r = 0,30$; $p = 0,04$) и 2MST ($r = 0,30$; $p = 0,04$ и $r = 0,34$; $p = 0,02$ соответственно). Более низкий уровень ферритина в сыворотке крови ассоциировался с худшими результатами всех тестов независимо от массы скелетной мускулатуры (ALM/ИМТ) и соответствующих клинических переменных (возраста, уровня гемоглобина, СКФ, концентрации NT-pro-BNP, ФК NYHA). Аналогичным образом, более высокий

Продолжение на стр. 32.

Европейский конгресс по сердечной недостаточности и Всемирный конгресс по острой сердечной недостаточности. Обзор материалов

Продолжение. Начало на стр. 29.

уровень sTfR был связан с худшими результатами при выполнении тестов «Up and go» ($\beta=0,40$; $p=0,03$) и «Chair stand» ($\beta=-0,39$; $p=0,03$) и пробы с 6-минутной ходьбой (6MWD) ($\beta=-0,59$; $p<0,001$) независимо от массы скелетной мускулатуры (ALM/TLM) и вышеупомянутых клинических переменных.

Таким образом, у мужчин с HFrEF нарушенный гомеостаз железа ассоциирован со сниженной толерантностью к физической нагрузке и плохой физической подготовленностью независимо от снижения общей мышечной массы.

Гипотиреоз как отягощающий фактор у пациентов с ХСН

В предыдущих исследованиях было показано, что дисфункция щитовидной железы ассоциируется с худшими исходами у пациентов с ХСН. В связи с этим **D. Grande и соавт.** (Италия) в своей работе изучали влияние медикаментозной коррекции сывороточных уровней тиреотропного гормона (ТТГ) на прогноз амбулаторных больных с ХСН. В исследование включили 712 стабильных пациентов, получавших стандартную терапию по поводу ХСН. У всех участников были выполнены электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, ЭхоКГ, стандартный анализ крови и определена концентрация гормонов щитовидной железы (на момент включения в исследование, затем каждые 3-4 мес или 6-8 нед, при изменении уровня ТТГ). Терапия гипотиреоза проводилась левотироксином в различных режимах дозирования.

В общей сложности у 180 (67,2% мужчины, средний возраст 67 ± 12 лет, ФВ ЛЖ $33\pm 10\%$, класс СН по NYHA $2,5\pm 0,5$, сывороточная концентрация NTproBNP 2125 ± 2975 пг/мл, СКФ (GFR-EPI) 64 ± 22 мл/мин/1,73 м²) из 712 пациентов был диагностирован гипотиреоз (24 участника впоследствии были исключены из исследования). Нормализации уровня ТТГ левотироксином удалось достичь у 111 из 156 больных. За средний период наблюдения в 38 мес 29 пациентов умерли (25 смертей от сердечно-сосудистых причин), а 62 участника как минимум единожды нуждались в госпитализации по поводу острой декомпенсации СН. Отсутствие положительного результата в коррекции уровня ТТГ было связано с повышенным риском смерти от любой причины (ОР 3,31; 95% ДИ 1,59-6,86; $p=0,001$) и госпитализации по поводу СН (ОР 2,27; 95% ДИ 1,36-3,79; $p=0,002$). Неудача заместительной терапии ассоциировалась с риском смерти от любой причины (ОР 2,57; 95% ДИ 1,20-5,51; $p=0,002$) и госпитализации по поводу СН (ОР 1,78; 95% ДИ 1,05-3,01; $p=0,03$) даже после поправки на III ФК по NYHA, ФВ ЛЖ $<35\%$, концентрацию NTproBNP >1000 пг/мл, систолическое АД <100 мм рт. ст. и СКФ <60 мл/мин.

Таким образом, устранение признаков гипотиреоза положительно влияет на прогноз пациентов с ХСН. Однако, по мнению авторов исследования, выдвинутая гипотеза нуждается в проверке в ходе проведения дополнительных рандомизированных клинических исследований.

Прогностическое значение электролитных нарушений при острой одышке

J. Bugaite и соавт. (Литва) оценивали прогностическое значение электролитных нарушений в отношении риска повторных госпитализаций в ОРИТ и смертности у пациентов с остро возникшей одышкой. Специалисты проанализировали медицинские записи 307 пациентов (средний возраст — $68,4\pm 12,7$ года; 53,4% составили мужчины), последовательно госпитализированных в ОРИТ по поводу развития диспноэ в связи с декомпенсацией СН, обострением хронического обструктивного заболевания легких, развитием пневмонии, легочной эмболии или др.

На момент включения в исследование гипонатриемия ($\text{Na} < 134$ ммоль/л) была выявлена у 8,8%, гипохлоремия ($\text{Cl} < 98$ ммоль/л) — у 16,6% больных. Сниженный уровень Na ассоциировался с достоверно большей вероятностью повторных госпитализаций в ОРИТ в связи с любой причиной (ОР=2,6; 95% ДИ 1,48-4,55; $p=0,001$) и, в частности, по сердечно-сосудистым причинам (ОР=3,31; 95% ДИ 1,45-7,58; $p=0,005$) в течение последующих 3 мес. Ученые не обнаружили статистически значимой взаимосвязи между гипонатриемией и уровнем 3-месячной летальности. Исходная сывороточная концентрация Cl была независимо связана с частотой летальных исходов в течение 3 мес (ОР 3,36; 95% ДИ 1,62-6,99; $p=0,001$), но не с риском повторных госпитализаций. Основной причиной госпитализации больных групп гипонатриемии и гипохлоремии являлась острая СН (81,48 и 78,43% соответственно). Гипонатриемия среди пациентов с острой СН чаще ассоциировалась с повторными госпитализациями по сравнению с участниками без признаков острой СН ($p=0,045$). Статистически значимых различий в показателях смертности среди больных с острой СН и без нее на фоне гипохлоремии выявлено не было. Специалисты также не обнаружили выраженной корреляционной связи между сывороточной концентрацией электролитов и СД или патологией почек.

Ученые сделали вывод, что концентрация Na и Cl в сыворотке крови является значимым предиктором заболеваемости и выживаемости больных с остро возникшей одышкой, госпитализированных в ОРИТ. В дополнение гипохлоремия ассоциирована с большими рисками для пациентов по сравнению с гипонатриемией.

Бромкриптин эффективен при периперодовой кардиомиопатии

D. Hilfiker-Kleiner и соавт. (Германия) представили результаты многоцентрового исследования, в котором оценивали эффективность терапии бромкриптином в отношении восстановления ЛЖ у пациенток с периперодовой кардиомиопатией (КМП) в критическом состоянии. 63 участницы с периперодовой КМП (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$) в послеродовом периоде были рандомизированы для получения короткого (2,5 мг в течение 7 дней) или длительного (8 нед: 5 мг в течение 2 нед, затем 2,5 мг

на протяжении 6 нед) курса лечения бромкриптином в дополнение к стандартной терапии СН. В качестве первичной конечной точки исследования было принято изменение показателей ФВ ЛЖ от исходных значений спустя 6 мес, которое оценивалось при помощи МРТ, а в качестве вторичных конечных точек — госпитализация по поводу СН, ТС, имплантации УПЛЖ и летальный исход. Полученные результаты свидетельствовали о хороших профилях безопасности и переносимости препарата у пациенток с периперодовой КМП как после короткого, так и после длительного курса лечения. Отмечалось, что терапия бромкриптином приводила к восстановлению ЛЖ без различий между группами. Не было зафиксировано ни одного случая госпитализации по поводу СН, ТС, имплантации УПЛЖ или смерти. Результаты сравнения с потенциальными когортами пациентов, которые не получали терапию бромкриптином, также указывали на положительные эффект от добавления последнего к стандартной терапии СН.

Авторы исследования призывают к разработке дальнейших исследований, посвященных использованию бромкриптина у пациенток с периперодовой КМП. По мнению ученых, у критически больных пациенток (ФВ ЛЖ $<25\%$, признаки кардиогенного шока) наиболее действенным будет длительный курс терапии с использованием более высокой начальной дозы бромкриптина.

Церулоплазмин как перспективный маркер СН

F. Malek и соавт. (Чехия) в своем исследовании изучали корреляционную связь между концентрацией церулоплазмينا — белка острой фазы — в сыворотке крови и показателями печеночных проб (общим билирубином, аланинаминотрансферазой, аспартатаминотрансферазой, гамма-глутамилтранспептидазой, щелочной фосфатазой, альбумином), а также уровнем NT-proBNP у 164 клинически стабильных пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ (среднее значение 32%). Средний уровень церулоплазмينا составлял 0,23 г/л, NT-proBNP — 218 пмоль/л (1850 пг/мл). Ученые выявили, что концентрация церулоплазмينا коррелировала с уровнями NT-proBNP ($r=0,323$; $p<0,001$), общего билирубина ($r=0,213$; $p=0,0067$) и альбумина (обратная зависимость $r=-0,273$; $p=0,0005$), но не обнаружили статистически значимой взаимосвязи с другими показателями печеночных проб. Уровень церулоплазмينا также коррелировал со стадией СН по NYHA ($r=0,230$; $p=0,0034$) и ФВ ЛЖ (обратная взаимосвязь — $-0,237$; $p=0,0025$).

Таким образом, концентрация церулоплазмينا у пациентов со стабильным течением HFrEF прямо коррелирует с уровнями NT-proBNP, общего билирубина и обратно — с уровнем альбумина. По мнению авторов, церулоплазмин можно рассматривать в качестве потенциального биомаркера, отражающего тяжесть течения сердечной и печеночной недостаточности.

Пластика сердечных клапанов как мост к трансплантации

O. Shatova и соавт. (Беларусь) изучали возможность применения пластики сердечных клапанов как переходного этапа к ТС у больных в терминальной стадии СН. В исследование включили 159 пациентов (средний конечно-диастолический объем $251\pm 15,8$ мл, конечно-систолический объем $188\pm 10,2$ мл, ФВ ЛЖ $25,6\pm 3,1\%$, уровень proBNP 1307 ± 112 мкг/мл, VO₂peak $12,8\pm 3,1$ л/мин), которые были занесены в общенациональный список ожидания трансплантации UNOS2 в период с 2009 по 2015 г. и не нуждались в процедуре хирургической реваскуляризации. Участников разделили на две группы, в одной из которых ($n=77$) была выполнена пластика митрального клапана, а во второй ($n=82$) применялась оптимальная медикаментозная терапия. Сравнительный анализ показал, что медиана выживаемости после реконструктивной хирургии митрального клапана (без ТС) составляла 27 мес (17,6-34,8) и была значительно выше, чем в группе пациентов, получавших оптимальную медикаментозную терапию (4 мес; $p<0,001$). По результатам исследования пластика митрального клапана у больных в терминальной стадии СН, не нуждающихся в реваскуляризации, может быть успешно использована в качестве переходного этапа к ТС и в 50% случаев позволяет отсрочить последнюю до двух лет.

Клеточная терапия ХСН

J. Teerlink и соавт. (США) изучали влияние эндомиокардиального введения кардиоопоэтических стволовых клеток на процесс обратного ремоделирования ЛЖ у пациентов с СН ишемической этиологии (исследование CHART-1). Стратегия, используемая в CHART-1, заключалась в управляемом кардиопоэзе с использованием собственных мезенхимальных стволовых клеток пациента как основы для репаративного ответа. В общей сложности 271 пациент с прогрессирующей ХСН и ФВ ЛЖ $<35\%$ был рандомизирован для получения до 600 106 аутологических кардиоопоэтических стволовых клеток костномозгового происхождения ($n=120$) или фиктивной процедуры ($n=151$). Изменения показателей структурного и функционального состояния ЛЖ были проанализированы через 26, 39 и 52 нед. Эндомиокардиальная инъекция стволовых клеток была связана с умеренным уменьшением диастолического и систолического объемов ЛЖ. Через 52 нед после терапии КСО и КДО ЛЖ уменьшились на 12,8 и 17 мл больше, чем в группе контроля ($p=0,017$ и $0,06$ соответственно). Положительный эффект от инъекций сохранялся и после поправки на возраст, случаи ИМ в анамнезе, систолическое АД, исходные значения ФВ ЛЖ и КДО ЛЖ. Следует отметить, что по сравнению с большим числом инъекций (≥ 20) меньшее количество последних (≤ 16) ассоциировалось с более значимыми улучшениями средних показателей размеров ЛЖ. По мнению авторов исследования, подобный отрицательный эффект от множественных инъекций можно объяснить локальным повреждением миокарда, сжатием последнего введенным объемом препарата и количеством доставленных клеток.

Авторы исследования надеются, что полученные результаты позволят в дальнейшем точнее идентифицировать пациентов, у которых клеточная терапия будет наиболее эффективной, а также грамотно разработать оптимальную стратегию для улучшения отдаленных результатов лечения.

Подготовила **Дарья Коваленко**



Знакомьтесь: компания

Новый формат на фармацевтическом рынке – качественно, доступно, необходимо



Компания Alvogen была создана в 2009 году и всего за несколько лет сделала огромный прорыв в фармацевтической индустрии. Успех компании обеспечили инновационная бизнес-модель, динамичное развитие и фокус на результат. Главные направления деятельности компании – разработка, производство и маркетинг инновационных, генерических, биотехнологических препаратов и других средств для сохранения здоровья человека. Сегодня компания представлена в 35 странах мира и управляет 4 производственными и исследовательскими центрами в США, Румынии, Корее и на Тайване. США являются крупнейшим рынком Alvogen, кроме них другими ключевыми рынками стали также Южная Корея, Балканы, Польша, Румыния, Болгария, Венгрия, Тайвань, Таиланд, Украина, Россия, Япония и Китай. Препараты для украинского рынка производятся на более чем 20 площадках в странах Европейского Союза – Испании, Германии, Австрии, Румынии, Дании, Греции. Кардиологический портфель компании Alvogen в Украине включает препараты, востребованные и широко применяемые в лечении социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний: карведилол (Кардиум), розувастатин (Розуста), комбинацию фуросемида и спиронолактона (Фуростим), индапамид (Вазопамид), клопидогрель (Клодия), нитратосодержащие препараты (Кардикет, Изокет).



Деятельность компании Alvogen в нашей стране началась три года назад, то есть в разгар кризиса. В столь сложный момент не так много компаний решаются осваивать новый рынок. Что подвигло ее руководителей на запуск стартапа и какие задачи ставились перед представительством компании в Украине – эти и другие вопросы мы задали директору компании Alvogen Украина Юлии Сидоровой.



Итак, почему работа компании Alvogen в Украине начата в период, когда даже самые известные «старожилы» рынка испытывают серьезные трудности?

– Действительно, на первый взгляд это может показаться не самым рациональным решением. Однако именно нестандартные решения часто оказываются наиболее правильными в таких ситуациях, и это подтверждает опыт не только нашей компании, но и многих других, которые сумели использовать кризис как трамплин для нового рывка.

Мы абсолютно уверены в том, что кризис, являясь тяжелым испытанием для общества и экономики, все же предоставляет шанс новым – сильным и жизнеспособным – игрокам рынка заявить о себе, найти собственную нишу. Для кризиса не существует авторитетов и прошлых достижений, и «в обойме» остаются те, кто может быстро приспособиться к изменившимся условиям. Такой «естественный отбор» всегда идет на пользу рынку и его потребителям.

Основная задача, которую мы ставили перед собой, начиная работу в Украине, – это обеспечение доступности качественных лекарственных средств, ведь в период кризиса при выборе терапии особенно возрастает актуальность такого критерия, как «цена-качество». За последние 20 лет терапевтические подходы во многих сферах медицины кардинально изменились, произошли настоящие прорывы, как, например, в области ведения пациентов высокого кардиоваскулярного риска.

При этом системы здравоохранения во всем мире столкнулись с тем, что выполнение современных рекомендаций на популяционном уровне является крайне затратным, и реальный выход из этой ситуации – использование генерических препаратов. Для Украины это очень актуально, поскольку распространенность заболеваний, влияющих на продолжительность жизни, в том числе сердечно-сосудистых, к сожалению, не уменьшается и с каждым днем увеличивается число пациентов, которые не могут себе позволить приобретать дорогостоящие препараты. В то же время врачей и пациентов беспокоит вопрос сохранения эффективности и безопасности лечения при переходе с оригинальных на генерические средства или с более дорогих генериков на более дешевые. Не будем забывать, что украинцы в большинстве своем – это люди с высоким уровнем образования и общей культуры, и требования к качеству медицинских услуг у них достаточно высокие.

Задачу по обеспечению пациентов качественными и доступными генерическими препаратами должна была выполнять фармацевтическая компания нового поколения, чья бизнес-модель по ряду критериев отличалась бы от устоявшихся на рынке. Сегодня мы можем говорить о том, что нам удалось выстроить такую бизнес-модель, и она действительно отвечает требованиям времени, что позволяет шаг за шагом приближаться к главной цели. Опыт компании Alvogen, конечно же, не единичный –

есть и другие компании, работающие по сходной схеме, но сделать настоящий прорыв и войти на фармацевтический рынок в самый трудный для бизнеса момент удастся не всем. Мы гордимся, что наш опыт сегодня изучают в известных мировых бизнес-школах. Отмечу также, что Alvogen не просто генерическая компания, в нашем портфеле – известные бренды и уникальные препараты.



В чем особенность бизнес-модели, принципы которой вы используете?

– Alvogen является мультинациональной компанией. Препараты производятся на фармацевтических площадках таких стран, как США, Исландия, Германия, Австрия, Румыния, Греция, Корея. Предварительно проводятся тщательный анализ потребностей рынка и подбор тех молекул, которые могут быть восприняты врачами и пациентами. При этом используются два критерия: наличие не до конца решенных лечебных задач в конкретной терапевтической нише и ценовая доступность. Соответственно, с одной стороны, мы следуем общемировой тенденции расширения использования генериков, с другой – внедряем на рынок новые «нишевые» лекарственные средства. Если проанализировать, какие препараты зарегистрированы компанией Alvogen в разных странах, то станет очевидным, что для каждой страны подобран индивидуальный портфель продуктов. Таким образом, компания Alvogen предоставляет на рынок конкретной страны те препараты, которые востребованы именно здесь, и по тем ценам, которые доступны пациентам этого государства или принятой в стране системе здравоохранения. Наша задача – обеспечить наличие в Украине европейских генериков с доказанной биоэквивалентностью, но по ценам, которые были бы близки к таковым у локальных препаратов, а за пациентами остается решение, каким из них отдать предпочтение.



Как удается обеспечить конкурентоспособные цены препаратов?

– Мы стараемся работать так, чтобы на всех этапах – от производства препаратов до их размещения на полках украинских аптек – расходы и издержки были минимизированы. Можно провести аналогию между таким подходом и системой low cost в сфере пассажирских перевозок в авиации. Ничего лишнего, только самое необходимое: самолет должен просто доставить пассажиров к месту назначения быстро и безопасно, а лекарственное средство должно обеспечивать те эффекты, которые от него ожидают.



Каковы основные принципы деятельности компании Alvogen и как Вы можете в целом охарактеризовать стиль ее работы?

– Нацеленность на результат, динамичность, большое внимание к прогнозам и планированию действий, социальная активность.

Alvogen, как уже говорилось, – мультинациональная компания с производственными мощностями, офисами и исследовательскими центрами в США, Восточной Европе, Азии, и стиль ее работы и управления сформирован под влиянием лучшего международного опыта. В итоге мы имеем высокую скорость реализации планов, напористость, минимизацию бюрократических процессов и множество других качеств, которые обеспечивают успех.



В кардиологическом направлении в Украине десятки лет работает великое множество генерических компаний и представлено огромное количество аналогов с разными ценовыми характеристиками. Тем не менее компания Alvogen зарегистрировала на нашем рынке несколько распространенных молекул. Почему было выбрано это направление?

– Действительно, в этом направлении нельзя пожаловаться на недостаток выбора даже в пределах одной молекулы, и зарегистрированные нами лекарственные

средства есть на украинском рынке. Однако пациенты, которые длительно и часто пожизненно должны принимать кардиологические препараты, по-разному подходят к их выбору. Кто-то предпочитает лекарственные средства исключительно украинского производства, другие являются приверженцами брендов, и есть достаточно обширная когорта пациентов, которые хотели бы принимать именно европейские препараты, но их финансовые возможности ограничены. Мы предлагаем свое решение в кардиологии – европейские препараты по ценам, доступным для украинских пациентов, и предоставляем таким образом альтернативу, позволяющую разумно экономить и сохранять качество терапии.

На украинском рынке компанией Alvogen зарегистрированы те молекулы, которые включены в рекомендации по лечению артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности. При этом некоторые препараты обладают уникальными свойствами, что обуславливает их «господство» в определенной сфере кардиологии. Например, мы остановили свой выбор на Карвиуме (карведилоле). Эта молекула – один из лидеров среди бета-блокаторов. Мы зарегистрировали максимальное количество доз этого препарата для обеспечения удобства и соблюдения режима приема. Вазопамид (индапамид) – современный тиазидоподобный диуретик, который можно безопасно применять у пациентов с артериальной гипертензией. Пролонгированных (медленно высвобождающихся) форм индапамида на рынке представлено не так уж много. Препарат Вазопамид – это наше предложение врачам как для стартовой, так и для комбинированной антигипертензивной терапии. Клодия (клопидогрель) – антитромбоцитарный препарат, рекомендованный для длительной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца высокого тромботического риска независимо от стратегии их лечения; наличие доступного клопидогреля в нашей стране – это важное условие выполнения современных рекомендаций по проведению антитромботической терапии.

Среди зарегистрированных на украинском рынке препаратов клопидогреля Клодия – один из наиболее доступных по цене.

Мы очень рады, что после нескольких лет перебоев с поставками социально значимых нитратосодержащих препаратов Кардикет и Изокет нам удалось наладить их возвращение на полки аптек. Кардикет и Изокет (изосорбида динитрат) в таблетках, спреевой форме, ампулах производятся известной немецкой фирмой и уже много лет используются врачами и пациентами у нас в стране. Эти известные бренды ранее представляла компания UCB.

Кроме того, мы зарегистрировали безальтернативную комбинацию антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона и петлевого диуретика фуросемида – Фуростим. Эти две молекулы обладают широкой доказательной базой и много лет применяются в лечении. Соединение фуросемида и спиронолактона в одной капсуле суммирует лечебные эффекты препаратов, а дозы обоих компонентов подобраны таким образом, чтобы снизить и по возможности нивелировать риск развития побочных эффектов. Такое сочетание двух препаратов в одной капсуле значительно упрощает их применение при сердечной недостаточности, отеках, циррозах. Соблюдение дозировок препаратов и режима их приема пациентом обеспечивает своеобразный «стационар на дому».

В заключение отмечу, что наш девиз: «Мы не стремимся быть совершенными, мы хотим быть просто лучшими в нашей индустрии» – его вы можете найти на нашем корпоративном сайте www.alvogen.com и www.alvogen.ua. Мы будем рады ответить на все вопросы врачей: пишите, спрашивайте, знакомьтесь с нашей компанией, ведь лучшими мы стараемся быть для вас и ваших пациентов.

Подготовила Наталья Очеретяная



Диуретики в лечении хронической сердечной недостаточности: комбинированная терапия фуросемидом и спиронолактоном

Диуретики – базисные препараты в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) вне зависимости от ее формы – с сохраненной (ХСНсохФВ) или сниженной (ХСНснижФВ) фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ). Цель применения – достижение и поддержание эуволемии с помощью самых низких эффективных доз. Увеличение экскреции натрия и воды обеспечивает быстрое уменьшение клинических проявлений задержки жидкости. В отличие от антагонистов ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатической нервной системы (СНС), нет значимой доказательной базы в отношении влияния диуретиков на смертность и заболеваемость, при том что в большинстве рекомендаций они отнесены к классу I.

Cochrane-метаанализ показал, что при ХСН петлевые и тиазидные диуретики способны снижать риск смерти и ухудшения течения СН, повышать переносимость физических нагрузок (R. Faris et al., 2002, 2012). Учитывая ассоциацию приема диуретиков с ухудшением прогноза, важным условием диуретикотерапии является применение минимально эффективных доз – это ключевое условие реализации благоприятных эффектов ингибиторов РААС и СНС. На фоне обоснованно низких доз диуретиков дальнейшая задержка жидкости чревата уменьшением реакции на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и увеличением риска при применении β-блокаторов. Использование неадекватно высоких доз ведет к развитию гиповолемии, гипотензии, снижению функции почек при одновременном приеме ингибиторов РААС.

Диуретики требуются абсолютному большинству пациентов с клиническими проявлениями ХСН. Проблематичен вопрос профилактического назначения диуретиков: существуют исследования об эффективности малых доз диуретиков у бессимптомных пациентов с ХСН с точки зрения их влияния на прогноз и функцию почек (Y. Zhang et al., 2015).

Ведение больных с отечным синдромом требует ограничения употребления поваренной соли (в пределах 3-4 г/сут) и жидкости (до 1 л/сут), пересмотра медикаментозной терапии (исключение нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов, препаратов с нефротоксическим действием и др.).

Общие подходы к применению диуретической терапии:

- назначение диуретиков осуществляется на фоне нейrogормональной блокады (иАПФ и β-блокаторов);
- рекомендуется режим ежедневного приема диуретиков;
- использование минимальных эффективных доз и титрование доз диуретиков (с постепенным их повышением);
- назначение диуретиков идет от более слабых к более сильным препаратам, от монотерапии к комбинированной;
- стремительная дегидратация («ударный диурез») не является оправданной: она сопряжена с гиперактивацией нейrogормональных систем, гиповолемией, гипонатриемией с последующей рикошетной задержкой жидкости и натрия, ухудшается качество жизни,

повышается риск госпитализации, прогрессирования ХСН;

– мочегонная терапия осуществляется в две фазы: 1) активную – в период гипергидратации и 2) поддерживающую – для сохранения эуволемического состояния после достижения компенсации;

– снижение доз (титрация на понижение доз) осуществляется при уменьшении признаков задержки жидкости, увеличении толерантности к физическим нагрузкам;

– крайне нежелательно быстрое прекращения длительной диуретической терапии ввиду риска развития синдрома рикошета;

– контроль (самоконтроль с ведением дневников) уровней диуреза, массы тела, артериального давления, частоты сердечных сокращений, электролитов крови (Е.И. Емелина, 2015).

Для длительного применения в лечении ХСН применяются тиазидные/тиазидоподобные, петлевые и калийсберегающие диуретики – прямые и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид) используются кратковременно для уменьшения развивающегося алкалоза и связанного с ним снижения эффективности диуретиков. Различия в механизмах действия определяют отличия в выраженности, скорости наступления, длительности действия, спектре побочных реакций.

Стартовая монотерапия предполагает использование петлевых или тиазидных диуретиков. Тиазидные диуретики имеют ограничения, связанные с функциональным состоянием почек (неэффективны при скорости клубочковой фильтрации – СКФ <30 мл/мин), умеренная диуретическая активность (блокада 10-15% реабсорбции натрия) определяет необходимость использования достаточно высоких доз, сопряженных с метаболическими побочными реакциями. Длительное действие (>12 ч) может вести к никтурии, нарушению сна. У пожилых полиморбидных пациентов высокий риск тиазид-ассоциированной гипонатриемии определяет предпочтительность петлевых диуретиков (G. Liamis et al., 2016).

Петлевые диуретики отличает наиболее выраженная, быстрая и короткая реакция. Блокируют 20-30% фильтруемого натрия в восходящем отделе петли Генле. Для фуросемида начало действия составляет минуты при внутривенном, 30 мин – при пероральном применении. Наиболее выраженное в группе влияние на системную гемодинамику при внутривенном введении существенно в условиях отека легких и декомпенсированной острой СН. Характерна рикошетная реакция в ответ на активацию РААС – резкий рост концентраций ангиотензина и альдостерона.

АМКР – спиронолактон, эплеренон – имеют двоякую цель применения при ХСН. В малых дозах рекомендованы как нейrogормональные блокаторы для улучшения прогноза при ХСНснижФВ (D.A. Sica, 2015). По-видимому, благоприятное влияние на прогноз они имеют и при ХСНсохФВ. Первоначально регистрируемое отсутствие влияния спиронолактона на прогноз у пациентов с ХСНсохФВ в исследовании TOPCAT сменялось констатацией регионарных различий. Отсутствие положительного эффекта в России, в противоположность результатам медицинских центров Северной Америки, связывают не только с диагностическими огрехами, но и с неприменением спиронолактона



Л.М. Ена

у большинства пациентов, что было установлено на основании определения продукта его распада канренона в биопробах (S. de Denus et al., 2017).

Мочегонные дозы спиронолактона составляют ≥50 мг. Развитие правожелудочковой СН, вовлеченность в патологический процесс печени, формирование асцита характеризуются высоким уровнем циркулирующего альдостерона, что определяет необходимость в высоких дозах спиронолактона для обеспечения диуретического эффекта (A. Vazir, M. Cowie, 2013).

Комбинация петлевого диуретика и антагониста альдостерона рассматривается как наиболее рациональная в лечении отечного синдрома, поскольку усиление диуретической реакции сочетается с уменьшением нейrogормональной активации и снижением риска развития электролитных нарушений. В ряде исследований дозовое соотношение фуросемида и спиронолактона 1:2 определено как оптимальное. Фиксированная комбинация, включающая 20 мг фуросемида и 50 мг спиронолактона, уже более 30 лет применяется в лечении отечного синдрома при ХСН, циррозе печени, любых отеков в условиях гиперальдостеронизма (J. Yasky et al., 1986). Так, в лечении асцита при циррозе печени препаратом первого выбора является спиронолактон 50-100 мг с последующим титрованием дозы и добавлением петлевых диуретиков (E. Biecker, 2011). Вместе с тем сравнительное исследование монотерапии спиронолактона и комбинации фуросемида + спиронолактон показало меньшую частоту электролитных нарушений при большей клинической эффективности по таким параметрам, как снижение массы тела, уменьшение объема талии при комбинированной терапии (Z. Muslim et al., 2016).

В лечении отечного синдрома при ХСН, напротив, препаратами первой линии являются петлевые диуретики, к которым добавляется АМКР, когда речь идет о более продвинутых стадиях СН. В реальной клинической практике комбинация петлевых диуретиков и АМКР назначается на ранних этапах. В метаанализе (8 исследований, 3929 пациентов) дополнительное назначение антагонистов альдостерона при ХСН I-II функциональных классов (ФК) по NYHA уменьшало смертность, риск регоспитализации, улучшало функцию сердца на фоне его обратного ремоделирования (L.-J. Hu et al., 2013).

Большинство исследований по изучению эффективности медикаментозной терапии относятся к ХСН с систолической дисфункцией. Вместе с тем в связи с прогрессирующим постарением населения отмечается существенный рост распространенности ХСНсохФВ. В когорте пожилых и старых людей, где крайне высока частота развития артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета, ишемической болезни сердца, она выступает преобладающей формой ХСН. Сравнительное исследование эффективности трех видов терапии у больных с ХСНсохФВ – 20 мг фуросемида, 20 мг фуросемида + 40 мг спиронолактона и 40 мг фуросемида + 100 мг спиронолактона – показало, что по таким показателям, как снижение числа повторных госпитализаций, меньшая частота электролитных нарушений, уменьшение симптомов и ФК по NYHA, уменьшение конечного диастолического объема ЛЖ, увеличение ФВ ЛЖ, оптимальной является терапия 20 мг фуросемида и 40 мг спиронолактона (Z. Chen et al., 2016).

Целью исследования, проведенного на базе отдела клинической и эпидемиологической кардиологии Института геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева

Фуростім
спіронолактон 50 мг / фуросемід 20 мг

Подвійний механізм діуретичної дії

- Унікальна комбінація двох діуретиків (спіронолактон та фуросемід)
- Фуросемід і спіронолактон входять до Рекомендацій лікування хворих із серцевою недостатністю* та циррозом печінки

* Єдина комбінація спіронолактону та фуросеміду в Україні за даними Моріон 2016 р.
** Протоколи лікування ХСН Українського товариства серцевої недостатності.

НАМН Украины, была оценка клинической эффективности и безопасности фиксированной комбинации 20 мг фуросемида + 50 мг спиронолактона (Фуростим, Alvogen, США) у больных гипертонической болезнью (20 пациентов) пожилого и старческого возраста с ХСНсохФВ (табл. 1).

В исследование не включались пациенты с миокардиопатиями, клапанными поражениями сердца, перенесенным инфарктом миокарда, нарушениями ритма сердца, онкозаболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких и другой клинически значимой соматической патологией. Перед включением в исследование все пациенты длительно (не менее 3 мес) находились на антигипертензивной терапии (иАПФ, сартаны, кальциевые антагонисты, β-блокаторы, индапамид), по показаниям принимали гипогликемические препараты, статины, антиагреганты. 12 пациентов самостоятельно эпизодически принимали фуросемид в дозе 20–40 мг/сут.

Общеклиническое исследование включало физикальный осмотр, электрокардиографию (ЭКГ), УЗИ внутренних органов, общий и биохимический анализы крови, анализ мочи. Эхокардиографическое исследование, проводимое на аппарате Xario SSA-660A (Toshiba, Япония), позволило на основе параметра ФВ ЛЖ исключить ХСНснижФВ и установить наличие и выраженность диастолической дисфункции согласно регламентированным диагностическим критериям: функциональным – соотношение E/E’ ≥13 усл. ед. либо среднее значение септально-латеральной скорости движения митрального кольца E’ <9 см/с по данным тканевой

Таблица 1. Демографическая/клиническая характеристика пациентов	
Возраст	73±4 года
II ФК по NYHA	13 пациентов
III ФК по NYHA	7 пациентов
Мужчины/женщины	6/14
АГ	20 пациентов
Длительность АГ	9,7±3,2 года
Сахарный диабет 2 типа, стадия компенсации	5 пациентов
Хроническая ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II ФК	3 пациента
ФВ ЛЖ	57,3±2,1%
Расчетная СКФ (по CKD-EPI)	62,1±2,4 мл/мин/1,73 м ²

Таблица 2. Динамика качества жизни, функционального состояния, массы тела и диуреза под влиянием лечения препаратом Фуростим		
Показатели	Исходные	Δ через 3 нед
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	332,1±13,5	29,3±10,4*
Качество жизни, баллы	49,5±2,7	-19,9±2,9*
Суточный диурез, мл	820±46	+416±33*
Масса тела, кг	76,5±5,7	-2,2±0,9*
Примечание. *Достоверность различий для связанных выборок p<0,05.		

доплерографии; дополнительным структурным критериям – наличие гипертрофии ЛЖ (индекс массы миокарда >115 г/м² для мужчин, >95 г/м² для женщин) либо увеличенное левое предсердие (индекс объема >34 мл/м²) (Р. Ponikowski, 2016).

Фуростим назначали в дозе 1 капсула в сутки на протяжении 3 нед. Оценивались динамика симптомов, ФК СН, толерантность к физической нагрузке по результатам теста 6-минутной ходьбы, качество жизни согласно Миннесотскому опроснику для больных СН, баланс жидкости по разнице между диурезом и потребленной жидкостью, суточный диурез как среднее данных первых 3 дней диуретической терапии.

Под влиянием лечения наблюдалась положительная динамика симптомов – уменьшение одышки, отчетливая регрессия признаков задержки жидкости, что нашло отражение в уменьшении баллов по Миннесотскому опроснику (табл. 2).

Состояние эуволемии достигнуто у 80% больных. Формирование отрицательного баланса жидкости в организме, на что указывало увеличение суточного диуреза, привело к снижению массы тела к концу наблюдения. Обычно акцентируется, что избыточный диурез не желателен и потеря веса не должна превышать 1 кг/сут в условиях стационара и 0,7 кг/сут – дома (Е.И. Емелина, 2015). В условиях нарушения наполнения ЛЖ в диастоле при ХСНсохФВ у престарелых пациентов эти цифры должны быть еще меньше, поскольку снижение резерва функциональных возможностей почек сопряжено с повышенным риском гиповолемии вследствие избыточного диуреза, а это, в свою очередь, с усугублением недостаточности гемодинамического обеспечения организма.

Об адекватности диуретической терапии в режиме 1 капсула Фуростима в сутки свидетельствовало улучшение функционального состояния – отчетливо увеличилась дистанция пути, пройденного в процессе выполнения теста 6-минутной ходьбы. В то же время в анализируемой группе не установлено достоверных сдвигов со стороны ФК по NYHA (p<0,1), что в значительной степени связано с малочисленностью исследуемой выборки и диапазоном различий в функциональном состоянии в пределах каждого класса.

Важным аспектом диуретикотерапии у гериастрического контингента больных является ее безопасность. Назначение Фуростима сопровождалось дополнительным статистически значимым снижением артериального давления: систолического – со 151,4±2,8 до 140,7±2,4 мм рт. ст. и диастолического – с 92,3±1,8 до 83,8±1,7 мм рт. ст. Развития ортостатической гипотензии не зарегистрировано. Не выявлено ЭКГ-признаков электролитных нарушений. У 2 пациентов (10%) к концу лечения регистрировалось небольшое превышение верхней границы нормативных значений уровня калия в крови (5,5–5,6 ммоль/л). Аналогичные данные приводят другие исследователи: частота развития электролитных нарушений (гиперкалиемии/гипокалиемии) у пациентов с начальными стадиями ХСНсохФВ при использовании сходной комбинации (фуросемид 20 мг и спиронолактон 40 мг) составила 8,3%. В то же время как при монотерапии фуросемидом в дозе 20 мг, так и при использовании в комбинированной терапии более высоких доз препаратов (40 мг фуросемида и 100 мг спиронолактона) частота электролитных нарушений была существенно выше – соответственно 14,8 и 13,3% (Z. Chen et al., 2016). Тенденция к уменьшению расчетной СКФ (-2,4±1,1 мл/мин/1,73 м²) в обследуемой группе была статистически незначимой.

Таким образом, фиксированная комбинация фуросемид 20 мг + спиронолактон 50 мг (препарат Фуростим, Alvogen, США) является оптимальной как стартовая комбинированная диуретическая терапия, исходя из принципа применения минимально низких эффективных доз. 3-недельная терапия Фуростимом в дозе 1 капсула в сутки у больных пожилого и старческого возраста с «гипертензивным фенотипом» ХСНсохФВ, II–III ФК по NYHA сопровождалась адекватной диуретической реакцией, выраженным, быстрым уменьшением симптомов застойной ХСН, улучшением качества жизни, повышением толерантности к физическим нагрузкам. Изученная комбинация отличается благоприятным профилем безопасности.

Список литературы находится в редакции.



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?

От концепции вторичной кардиоваскулярной профилактики к реальности: как построить мост через пропасть

По материалам научно-практической конференции

«Медико-социальные проблемы артериальной гипертензии в Украине» (24-26 мая, г. Киев)

Универсального средства в борьбе со всемирной эпидемией атеросклероза до сих пор не найдено, и врачи, несмотря на наличие эффективных жизнеспасующих препаратов, продемонстрировавших в ходе исследований впечатляющие возможности по снижению кардиоваскулярного риска, все еще не могут добиться полной реализации этих возможностей в клинической практике. Почему наши знания и четкое следование рекомендациям в назначениях не обеспечивают ожидаемой эффективности вторичной кардиоваскулярной профилактики в реальной жизни? Какие препятствия не позволяют выстроить мост через пропасть под названием «Контроль факторов риска» и как преодолеть эти препятствия? Вполне возможно, что способ окажется гораздо более простым, чем мы себе это представляем.



Одним из самых ярких событий конференции стали выступления доктора Хосе М. Кастеллано (Университетская клиника Montepincipe, г. Мадрид, Испания), чей доклад был посвящен концепции полипилл и ее роли в современной кардиологии. В ходе последующей сессии, которая проходила в формате «вопросы-ответы», доктор Хосе М. Кастеллано и участники конференции обсуж-

дали некоторые нюансы новой стратегии вторичной сердечно-сосудистой профилактики и перспективы ее скорейшего внедрения в реальную практику. Данная публикация подготовлена по материалам этих выступлений.

Часть первая — теоретическая. О несовпадении ожиданий с реальностью

Тот факт, что реальная эффективность сердечно-сосудистой профилактики совершенно не соответствует таковой в клинических исследованиях, обсуждается не первый год. Разница впечатляет — 21% против 75%, по данным J. Global Heart (2015; vol. 10, № 2: 99-110), и ответ на вопрос о причине такого разрыва очевиден: даже самые эффективные препараты не приносят пользы, если пациенты их не принимают. Результаты проекта EUROASPIRE продемонстрировали, что врачебные назначения с целью вторичной профилактики в странах Европы в реальной практике вполне соответствуют существующим рекомендациям, в то время как целевые уровни ключевых показателей — артериального давления (АД), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) — у пациентов высокого и очень высокого риска часто не достигаются. Простой пример: при частоте назначения статинов с целью вторичной профилактики 85% целевой уровень ХС ЛПНП $\leq 2,5$ ммоль/л достигается примерно в 50-60% случаев, и наиболее частой причиной такого расхождения является самостоятельная отмена терапии пациентами.

В международном исследовании FOCUS с участием клиник Испании, Италии, Бразилии, Аргентины и Парагвая было показано, что приверженность пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), к назначаемой стандартной терапии составляет в среднем 45,5%. Наименьшую приверженность к лечению продемонстрировали парагвайские пациенты (17,7%).

Итак, мост, по которому мы можем перейти из пункта «Рекомендации» в пункт «Эффективная вторичная профилактика в реальной практике», должен иметь название «Приверженность к лечению».

Полная приверженность к выполнению врачебных рекомендаций способствует снижению ежегодных прямых затрат, связанных с госпитализацией по поводу ИМ или реваскуляризацией, по сравнению с частичной приверженностью или ее отсутствием. S. Bansilal и соавт. (2016) в своей работе указывают, что существенная разница в затратах наблюдается у пациентов, перенесших ИМ: при высокой приверженности к лечению сокращение финансовых потерь составляет 369 и 440 долларов США соответственно по сравнению с группами частичной и отсутствующей приверженности.

Доктор Хосе М. Кастеллано напомнил о том, что на приверженность пациента к лечению могут влиять одновременно несколько факторов разных категорий, а на некоторые из них повлиять очень трудно и даже почти невозможно. Мы не можем, например, повлиять на систему здравоохранения, которая не предполагает

наличия достаточного времени у семейного врача на долгие разговоры с амбулаторными больными. Невозможно также изменить ситуацию в случае наличия когнитивных нарушений у пациента и т.д. Однако мы можем повлиять на факторы, связанные со схемой лечения и режимом приема препаратов, и таким образом повысить приверженность к терапии. На это указывается и в обновленной версии европейских рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике (2016).

Возможности упрощения схемы терапии в настоящее время не случайно являются предметом пристального внимания исследователей: достижения современной медицины и фармакологии не только открыли новые горизонты, но и увеличили ассортимент «аптечки» пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Для того чтобы каждый день неукоснительно следовать сложным схемам терапии, пациент должен сосредоточить на этом все свое внимание, что для многих в реальной жизни является непозволительной роскошью.

Часть вторая — практическая. Что делать?

«Никогда не предпринимай никаких сложных ходов, если того же можно достичь гораздо более простыми способами», — сказал когда-то Эрих Мария Ремарк. Именно так поступили разработчики поликапсулы (полипилл), объединяющей несколько препаратов, которые должны приниматься одновременно. С одной оговоркой: в концепции полипилл простой является только сама идея, тогда как ее воплощение потребовало применения сложных инновационных технологий для исключения взаимодействия компонентов, сохранения их фармакологических свойств, профиля безопасности и терапевтической эквивалентности.

Концепция полипилл основана на доказательствах эффективности такого подхода, как упрощение режима терапии. Изменение частоты дозирования и перевод пациентов с многократного приема препаратов на однократный в течение суток приводит к повышению частоты соблюдения режима лечения. Слахон и соавт. (2001) сообщают, что этот показатель увеличивается на 30%.

Стратегия, основанная на применении полипилл, — это фактически ступеньки, ведущие на мост под названием «Приверженность к лечению». Поднимемся по этой лестнице: упрощение терапии; повышение ее доступности; формирование доверия к врачу, назначившему не горсть таблеток, а всего один препарат, который решит одновременно несколько проблем.

То, что мы идем в правильном направлении, подтверждают научные данные: доказательная база, на которую опирается концепция полипилл в кардиологии, состоит из 13 клинических исследований с гетерогенными популяциями пациентов с использованием различных поликапсул, в которых оценивали их безопасность, влияние на приверженность пациентов к терапии, возможности контроля факторов риска и другие показатели. Имеющиеся на сегодняшний день данные демонстрируют отсутствие различий в клинических результатах при назначении отдельных монопрепаратов и поликапсул, в то время как приверженность пациентов к терапии увеличивается весьма ощутимо.

За последние несколько лет в мире зарегистрировано несколько полипилл, включающих три основных препарата для вторичной сердечно-сосудистой профилактики: ацетилсалициловую кислоту (АСК), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и статин.

Полипилл FusterCNICFerrer (Триномия), зарегистрированный в Украине, содержит три препарата, которые

включены в стандарты лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС): рамиприл (2,5; 5 и 10 мг), аторвастатин в дозе 20 мг и АСК 100 мг. Биоэквивалентность этой поликапсулы монопрепаратам, терапевтическая и экономическая эффективность, безопасность, влияние на приверженность пациентов к лечению были продемонстрированы в ходе нескольких специально спланированных исследований.

Часть третья — уточняющая. Вопросы и ответы

? Поликапсула FusterCNICFerrer содержит аторвастатин в дозе 20 мг, что соответствует гипوليлипидемической терапии средней интенсивности. Как это соотносится с рекомендациями по ведению пациентов высокого и очень высокого риска (а именно к такой категории относятся больные с острыми и хроническими формами ИБС), в соответствии с которыми они должны получать высокодозовую статинотерапию?

— Не будем забывать, что между рекомендациями и реальной практикой — огромная пропасть, и преодолевать ее мы будем постепенно. Как показывают результаты европейских исследований, дозу аторвастатина 20 мг получают примерно 50% пациентов, которым назначают этот препарат. Очевидно, врачи не склонны применять статины в высоких дозах у большинства больных, и вполне возможно, что если предложить полипилл с высокой дозой статина, то будет открыта дискуссия на тему побочных эффектов высокодозовой статинотерапии.

Двухлетний опыт использования этой поликапсулы в Испании свидетельствует, что ее прием обеспечивает лучший контроль ХС ЛПНП по сравнению с назначением статинов в высоких дозах в виде монопрепаратов. Это происходит за счет постоянного приема статина, который пациент не может отменить, не отменив остальные компоненты лечения. Известно, что повышение дозы аторвастатина с 20 до 40 мг обеспечивает снижение уровня ХС ЛПНП всего на 6%, в то же время риск его отмены в виде монопрепарата в максимальной дозе очень высок. Следовательно, при обсуждении проблемы достижения целевых уровней ХС ЛПНП есть повод задуматься, какой из факторов имеет большее значение — доза статина или его регулярный прием. В своем стремлении обеспечить одновременный прием трех жизненно важных препаратов для вторичной профилактики мы пока сделали первый, но самый главный шаг, направленный на исключение самостоятельной отмены отдельных базисных средств. Сделайте этот шаг вместе с нами и вы значительно улучшите ситуацию в области приверженности пациентов к приему препаратов для вторичной профилактики в реальной практике.

? И все же лучшее — враг хорошего. Планируется ли выпуск поликапсулы Триномия с аторвастатином в дозе 40 мг?

— Уже в сентябре этого года на европейском рынке появится Триномия с аторвастатином 40 мг, и через какое-то время мы сможем проанализировать эффективность второго шага в реализации новой стратегии для вторичной сердечно-сосудистой профилактики. Вместе с тем у наших украинских коллег в настоящее время есть возможность оценить результаты применения в клинической практике полипилл с аторвастатином в дозе 20 мг. Уверен, что полученные результаты продемонстрируют все перспективы, которые открывает перед нами применение полипилл во вторичной профилактике.

? Увеличивается ли количество побочных эффектов при применении полипилл?

— Если при приеме полипилл и будет наблюдаться некоторое повышение частоты побочных эффектов в сравнении с монопрепаратами, то только по той причине, что все ее компоненты будут приниматься регулярно. Для оценки побочных эффектов Триномии было проведено

спеціально сплановане дослідження FOCUS з періодом спостереження 9 міс. Частота побічних ефектів при прийомі поліпіллу склала 4%, і всі вони були передбачувані і не відрізнялися від таких при прийомі компонентів у вигляді монопрепаратів. Безумовно, перед тим як призначити поліпілл, слід бути впевненим, що пацієнт раніше приймав всі її компоненти і добре їх переносив.

? Почему в составе Триномии отсутствует бета-блокатор?

— Додавання четвертого компонента в поліпілл потребує зміни технології, що має сенс тільки в тому випадку, якщо цей компонент буде востребован більшістю пацієнтів. Між тим бета-блокатори призначаються за специфічними показаннями і показані далеко не всім хворим ІБС, а тільки в разі наявності симптомів стенокардії. На даний момент та задача, яку ставили перед собою розробники Триномії — сконцентрувати в одній капсулі мінімальний набір препаратів, необхідних більшості пацієнтів, що потребують вторинної профілактики, — виконана, і вповне можливо, що в майбутньому наука продвигатиметься ще далі за цим шляхом.

? Каким пациентам назначение Триномии принесет наибольшую пользу?

— Замість всього це пацієнти, що потребують вторинної серцево-судинної профілактики: з ІБС, після ІМ, змушені приймати велику кількість препаратів і не досягають ефективного контролю факторів ризику — гіперхолестеринемії, високого АД. Триномія зареєстрована в Європі і в Україні для вторинної профілактики, однак на практиці виявилось, що лікарі також виписують цей препарат пацієнтам високого і дуже високого ризику без задокументованого серцево-судинного захворювання (тобто не за інструкцією). В Іспанії консенсусом Національного товариства кардіологів визначена цільова група пацієнтів, для яких цілорозумно призначення поліпіллу для первинної серцево-судинної профілактики і персоналізації терапії, — це люди, у яких є серйозні і багаточисленні додаткові фактори ризику (цукровий діабет, порушення функції нирок і т.д.).

? Какие аспекты, связанные с использованием Триномии, изучаются сегодня в исследованиях?

— Компанія-виробник Триномії ініціювала дослідження SECURE, метою якого — оцінити можливість поліпіллу у вторинної кардіоваскулярної профілактики у літніх пацієнтів, а також вивчити рівень приверженості до лікування поліпіллу і економічну ефективність даного підходу. Основною кінцевою точкою дослідження стануть великі кардіальні події, а порівняння буде здійснюватися зі стандартної терапії. Результати цього дослідження також внесуть ясність в наше розуміння деяких нюансів реальної практики. Наприклад, в Іспанії рамиприл частіше за все призначають в дозі, що не перевищує 5 мг. В дослідженні SECURE літні пацієнти можуть отримувати різні дози рамиприлу в складі Триномії, в тому числі 2,5 мг.

? Сдерживающим фактором на пути внедрения инновационных продуктов часто становится их цена. Не окажется ли, что цена полипилла превосходит затраты на терапию несколькими генерическими монопрепаратами?

— Ціна Триномії становить порядку 11 євро, що не перевищує витрат на її компоненти у вигляді якісних європейських генеричних монопрепаратів. Крім того, слід більш широко розглядати питання про фармакоекономічну ефективність терапії, адже крім безпосередніх витрат на лікування існують і ті, що пов'язані з лікуванням ускладнень, що виникли внаслідок нерегулярного прийому препаратів або їх відмови. В країнах, де вже зареєстрована Триномія, в групах пацієнтів, що приймають поліпілл, ми спостерігаємо ефект економії засобів за рахунок зменшення частоти серцево-судинних ускладнень.

Часть четвертая — заключительная. Выводы

— В глобальном масштабе використання поліпіллу буде сприяти підвищенню доступності фармакологічного лікування у всьому світі.

— Стратегія поліпіллу — це проста стратегія системи охорони здоров'я, що сприяє досягненню ефективності терапевтичного лікування за рахунок підвищення приверженості пацієнтів до лікування.

— Використання поліпіллу означає чітке дотримання стандартів лікування спеціалістами системи охорони здоров'я без передвзятості і відмінностей у медичних призначеннях.

— Одним з важливих переваг застосування поліпіллу є економічна ефективність і можливість контролю витрат на охорону здоров'я.

Справка «ЗУ»

- Автори оновлених європейських рекомендацій по кардіоваскулярній профілактиці (2016) і по веденню пацієнтів з ІМ (2017) пропонують використовувати поліпілл як один з ефективних підходів для покращення комплаєнсу і контролю факторів ризику (рівень доказальств ІІВ, що говорить про наявності результатів клінічних досліджень, продемонструвавши ефективність методу).
- Поліпілл розглядається як один з інструментів для досягнення достатньо амбіційної цілі Всесвітньої федерації серця (WHF) — зменшення ризику передчасної смерті від неінфекційних захворювань на 25% до 2025 року (25by25 Global Target WHF).
- Триномія — перший поліпілл для лікування кардіоваскулярних захворювань, який пройшов реєстрацію в 10 країнах Латинської Америки і 15 країнах Європи і продається в 8 країнах Латинської Америки і 6 країнах Європи, включаючи Іспанію, Португалію, Німеччину, Болгарію, Румунію і Грецію. З травня поточного року Триномія доступна в аптеках України.
- Триномія вперше була схвалена в 2014 році для застосування з метою вторинної кардіоваскулярної профілактики у пацієнтів, які адекватно контролюють фактори ризику шляхом прийому трьох активних компонентів полікапсули у вигляді окремих препаратів.

Підготувала **Наталія Очеретяна**

Стаття публікується за підтримки ООО «Такеда Україна».

UA/XMP/0917/0075



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

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 C01B C04.

Показання.

АВ-вузлова стійка тахікардія; аритмії, асоційовані із синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта та подібними порушеннями, 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 шлуночка.

Протипоказання.

- Реакція підвищеної чутливості до флекаїніду або будь-якої із допоміжних речовин препарату.
- Серцева недостатність, 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.

SANDOZ A Novartis
Division

4-02- ФЛК- КРД- 0617

Тактика врача при редких пароксизмах фибрилляции предсердий

В рамках VII Научно-практической конференции Ассоциации аритмологов Украины (18-19 мая, г. Киев) сотрудники отдела нарушений ритма и проводимости сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» – кандидаты медицинских наук Елена Николаевна Романова и Ольга Владимировна Срибная провели интересный мастер-класс по ведению пациентов с редкими эпизодами фибрилляции предсердий (ФП).

По определению, данному Европейским обществом кардиологов (ЕОК) в 2012 году, нечастыми называются пароксизмы ФП, которые возникают с частотой от одного раза в месяц до одного раза в год.

Актуальность проблемы прежде всего определяется тем, что такие редкие события трудно зафиксировать: вероятность уловить пароксизм при записи рутинной электрокардиограммы (ЭКГ) крайне низкая и даже 24-часовое мониторирование не всегда помогает обнаружить аритмию. Вместе с тем хорошо известно, что даже редкие пароксизмы ФП повышают риск развития кардиоэмболического инсульта, поэтому своевременная диагностика влияет не только на качество жизни пациента, но и на его жизненный прогноз.

В последних рекомендациях ЕОК по ведению пациентов с ФП (2016) внеплановый скрининг ФП любым удобным способом (определение пульса, регистрация ЭКГ) рекомендуется всем пациентам старше 65 лет. У пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе скрининг ФП рекомендован путем анализа ЭКГ длительно не менее 72 ч.

Тактика ведения пациента определяется тем, как он переносит пароксизмы, их влиянием на гемодинамику, длительностью текущего пароксизма (больше или меньше 48 ч), а также характеристиками основного или сопутствующего заболевания, которое послужило субстратом для развития аритмии. Полное кардиоваскулярное обследование и анализ истории болезни рекомендованы всем пациентам с ФП. Например, в состоянии гипертиреоза первичной задачей становится не подбор антиаритмической терапии ФП, а контроль частоты сокращений желудочков (ЧСЖ) и нормализация функции щитовидной железы.

Ведущие мастер-класса разобрали важный практический аспект: какие вопросы необходимо задать пациенту и какие параметры оценить для принятия решения о тактике в отношении мерцательной аритмии?

Прежде всего следует расспросить пациента о частоте, длительности пароксизмов и их влиянии на жизнедеятельность. Переносимость пароксизмов оценивается по шкале симптомов EHRA, которая в обновленных рекомендациях ЕОК претерпела изменения: класс 2 разделен на 2a (легкие симптомы, нормальная жизнедеятельность пациента не нарушается) и 2b (умеренные симптомы, нормальная жизнедеятельность пациента не нарушается, но пациент обеспокоен симптомами). Таким образом, необходимо выяснить, нуждается ли пациент в терапии для прерывания текущего и последующих эпизодов аритмии.

При пароксизме ФП, сопровождающемся нарушениями гемодинамики, показана urgentная электрическая кардиоверсия. В остальных случаях первое, что делает врач после сбора анамнеза и физического обследования, – назначает рутинную ЭКГ. На ЭКГ необходимо оценить следующие параметры: частоту мерцания предсердий, ЧСЖ, признаки активной ишемии, гипертрофии миокарда, рубцовых изменений, нарушений внутрижелудочковой проводимости (ширина комплексов QRS, наличие полных и неполных блокад ножек пучка Гиса).

Возможность применения антиаритмических препаратов (ААП) для восстановления синусового ритма зависит от наличия или отсутствия структурной патологии сердца. При ее наличии противопоказаны ААП I класса. Для отнесения пациента к категории «без структурной патологии сердца» необходимо учитывать следующие факторы:

- отсутствие Q-инфаркта миокарда в анамнезе;
- отсутствие гипертрофической или дилатационной кардиомиопатии;
- фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) >45%;

- отсутствие застойной или прогрессирующей сердечной недостаточности (СН) и СН более II A стадии;

- отсутствие врожденных или ревматических пороков сердца;

- отсутствие выраженной гипертрофии ЛЖ (толщина одной из стенок ЛЖ ≥ 14 мм).

Артериальная гипертензия, хронические формы ишемической болезни сердца не являются противопоказаниями к применению ААП I класса, если не приводят к перечисленным выше изменениям.

Итак, в результате анализа совокупности рассмотренных выше данных принимается решение о восстановлении синусового ритма (электрическая или медикаментозная кардиоверсия) или переходе к тактике контроля ЧСЖ бета-адреноблокаторами и оптимизации лечения основного заболевания.

В соответствии с рекомендациями ЕОК у пациентов без ишемического или структурного поражения сердца флекаинид, пропафенон или вернакалант рекомендуются для фармакологической кардиоверсии новых эпизодов ФП длительностью не более 48 ч. У пациентов со структурной патологией сердца или активной ишемией единственным ААП для кардиоверсии остается амиодарон.

У пациентов с нечастыми симптомными пароксизмами ФП может использоваться тактика «таблетка в кармане» – прием

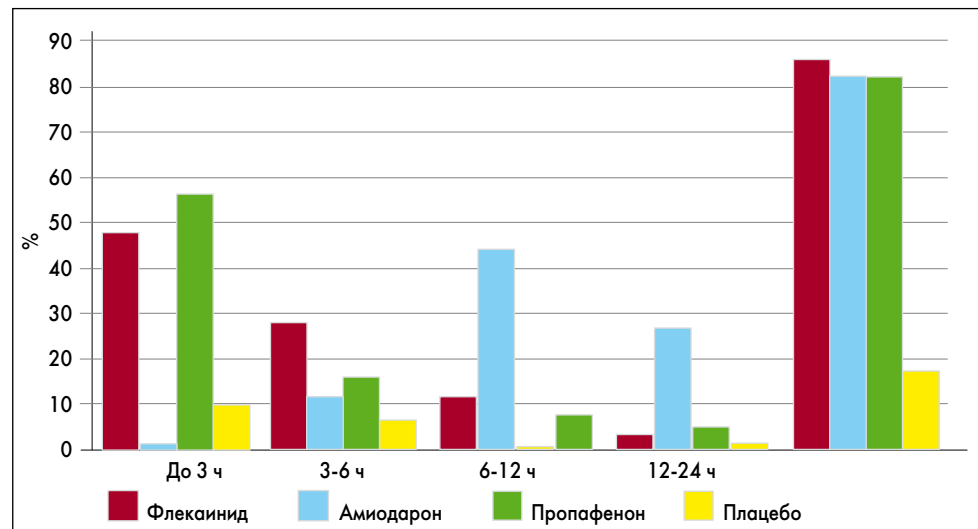


Рис. Частота восстановления синусового ритма при пароксизме ФП в разные временные интервалы после приема ААП

единичной дозы флекаинида (200-300 мг) или пропафенона (450-600 мг) в амбулаторных условиях, когда пациент ощущает начало очередного эпизода аритмии. Это быстрый, эффективный и безопасный способ восстановления синусового ритма. Но перед тем как рекомендовать его пациенту, необходимо обязательно оценить показания и противопоказания, исключить структурную патологию сердца, а также проверить безопасность подхода «таблетка в кармане» в условиях стационара под наблюдением врача.

Кроме того, предварительная терапия флекаинидом, амиодароном, пропафеноном или ибупрофеном может применяться для повышения эффективности плановой электрической кардиоверсии и профилактики рецидивов аритмии.

На украинский рынок компания «Сандоз» недавно вывела таблетированный флекаинид. Он применяется в Европе с 1982 года, но в Украине был доступен только в качестве гуманитарной помощи до 1996 года. В связи с тем что для многих врачей этот препарат новый, ведущие мастер-класса напомнили участникам его характеристики и особенности применения.

Флекаинид относится к ААП IC класса. По механизму действия является ингибитором быстрых натриевых каналов клеточных мембран, благодаря чему резко угнетает фазу 0 потенциала действия, что на ЭКГ проявляется удлинением комплекса QRS, но практически не влияет на реполяризацию, поэтому не увеличивает интервал QT.

Биодоступность флекаинида – около 90%, пиковая концентрация в крови достигается через 3-4 ч после перорального приема. Период полувыведения в среднем 20 ч, что определяет двукратный прием. Биотрансформация происходит в печени с участием ферментов системы цитохрома P450.

Параметры фармакокинетики определяют фармакодинамический профиль флекаинида. В пределах 3 ч после перорального приема в дозе 200 мг у пациентов с пароксизмом ФП синусовый ритм восстанавливается у 45% пациентов, до 6 ч – еще у 27%. Таким образом, окно максимального эффекта флекаинида – от 3 до 6 ч. В первые 6 ч флекаинид лидирует по эффективности в сравнении с амиодароном и пропафеноном (рис.). Частота восстановления ритма в этом промежутке времени достигала 73%. В пределах 24 ч ритм восстанавливался у 87,5% пациентов.

Побочные эффекты при приеме флекаинида возникают с частотой от 1 до 3%. Их перечень достаточно обширный, но большинство очень редкие (менее 1%). К дозозависимым побочным эффектам, которые непосредственно связаны с механизмом действия препарата, относятся учащение или урежение ритма, атриовентрикулярная блокада, симптомы нарушения гемодинамики (гипотония, головокружение, синкопе). Для профилактики побочных эффектов необходимо строго соблюдать рекомендованные дозы.



Е.Н. Романова



О.В. Срибная

или появляются новые провоцирующие факторы. Но главное, на что следует обращать внимание, – это течение основного заболевания, послужившего причиной возникновения аритмии. Если пароксизмы становятся более частыми, то обязательно необходимо выяснить, что произошло с пациентом и его сердцем между визитами к врачу. Принцип здесь такой же, как при первичном обращении: начинать не с антиаритмической терапии, а с уточнения причины ФП и оптимизации лечения основного и коморбидных заболеваний (контроль артериального давления, функции щитовидной железы, менеджмент стресса, нормализация массы тела, уменьшение интенсивности или отказ от курения). Важные факторы, влияющие на течение и заболевания сердца, и ФП, – курение и прием алкоголя.

Для удержания синусового ритма после успешной кардиоверсии при пароксизмальной ФП начальная доза флекаинида должна составлять 50 мг 2 р/сут. Титровать дозу под контролем ЭКГ следует через 2-3 дня до достижения целевой – 100 мг 2 р/сут. При увеличении продолжительности комплекса QRS на 25% от исходного препарат следует отменить.

Также необходимо помнить о других противопоказаниях, не связанных со структурной патологией сердца. Флекаинид противопоказан пациентам с клиренсом креатинина <50/мин и при тяжелых заболеваниях печени. Это означает, что функцию почек и печени также следует периодически контролировать на фоне длительного приема препарата. Момент отмены может наступить не по кардинальным противопоказаниям, даже если ритм успешно контролируется.

По данным разных исследований, при длительном применении для профилактики рецидивирования ФП эффективность флекаинида сопоставима с эффективностью пропафенона и составляет около 75%. Есть данные о том, что комбинация флекаинида с бета-блокатором более эффективно предотвращает рецидивы ФП. В исследовании Сарисси и соавт. (2016) частота рецидивирования у пациентов, которые принимали флекаинид в комбинации с метопрололом, в течение года составила 46,8% по сравнению с 66,7% в группе монотерапии флекаинидом.

Обобщая информацию, полученную в ходе мастер-класса, следует отметить, что Флекаинид Сандоз стал существенным пополнением арсенала ААП, рекомендованных ЕОК для восстановления и удержания синусового ритма у пациентов с пароксизмальной ФП. Флекаинид может применяться для фармакологической кардиоверсии в стационаре, в качестве стратегии «таблетка в кармане» амбулаторно, для повышения эффективности электрической кардиоверсии, а также для поддерживающей противорецидивной терапии у пациентов с симптомными пароксизмами ФП. Исследования и практика подтверждают, что это эффективный и безопасный препарат при условии соблюдения дозировок, исключения структурной патологии сердца и тщательного мониторинга ЭКГ.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**
3-06-ФЛК-РЕЦ-0917

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

Цитопротекторная антиангинальная терапия в лечении ишемической болезни сердца

Мнение эксперта о статье С.Р. McCarthy и соавт., опубликованной в Европейском кардиологическом журнале сердечно-сосудистой фармакотерапии

Наверное, самой контroversивной темой последних лет как в научной среде, так и среди практических врачей является целесообразность применения триметазидина как цитопротекторного антиангинального средства в лечении больных с ишемической болезнью сердца – ИБС (стабильной стенокардией).

Лечение стабильной стенокардии на протяжении в течение последних 20-25 лет рассматривалось только с точки зрения улучшения гемодинамики, и основным терапевтическим подходом до настоящего времени являлось применение антиангинальных средств, действие которых направлено либо на уменьшение потребности миокарда в кислороде, либо на увеличение коронарного кровотока.

К середине 90-х гг. прошлого века стали накапливаться данные о недостаточной эффективности монотерапии гемодинамически активными лекарственными средствами, при этом оказалось, что комбинация 2-3 антиангинальных препаратов с различными гемодинамическими механизмами действия в большинстве случаев не имеет преимуществ перед монотерапией в контроле симптомов стенокардии, но повышает риск развития побочных реакций, особенно у лиц пожилого возраста (Е. Браунвальд).

Согласно результатам популяционного среза в исследовании КЛАССИКА, в котором участвовали 144 врача из 38 регионов Украины, наблюдавших 1423 амбулаторных пациента со стабильной стенокардией в реальной клинической практике, частота назначения комбинированной терапии из двух и более антиангинальных препаратов достигала 77%, при этом более половины пациентов (51%) имели 3-6 эпизодов стенокардии в неделю (Е.Г. Несукай, 2014).

Позднее оказалось, что проведение тромболитической терапии и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием полностью не обеспечивает кардиопroteкцию, но поднимает новые проблемы предотвращения реперфузионных повреждений и неполной реваскуляризации миокарда.

Таким образом, сформировалось понимание того, что, несмотря на бурное развитие технологий по реваскуляризации миокарда, в современной стратегии лечения ИБС также должны присутствовать лекарственные препараты, способные восстановить возникшие из-за нарушений перфузии изменения метаболизма миокарда и сохранить жизнеспособные кардиомиоциты в зоне острого ишемического повреждения.

Возникновение метаболического подхода в лечении ИБС традиционно связывают с глюкозо-инсулин-калиевой смесью (ГИК), которую в 1962 г. D. Sodi-Pallaris и соавт. впервые использовали в небольшом нерандомизированном исследовании и показали, что ГИК положительно влияет на динамику электрокардиограммы (ЭКГ) при остром инфаркте миокарда (ОИМ) и улучшает раннюю выживаемость. В последующих исследованиях было продемонстрировано, что ГИК способна снижать высвобождение свободных жирных

кислот (СЖК) адипоцитов, что способствует снижению концентрации СЖК в зоне ишемизированного миокарда. В 1963 г. P.J. Randel и соавт. обосновали теорию «глюкозо-жирнокислотного цикла», согласно которой окисление глюкозы и СЖК находится в обратно пропорциональной зависимости.

Новым этапом метаболической терапии стало создание оригинального триметазидина* – препарата, блокирующего в условиях гипоксии метаболизм СЖК в митохондриях и активирующего окисления глюкозы, то есть способного воздействовать на определенные звенья патогенеза ишемии и реализовать свое действие на клеточном уровне.

История оригинального триметазидина* интересна тем, что он был разработан в конце 1970-х гг. первоначально для лечения пациентов с головокружением. Но к середине 1980-х обнаружилось, что применение оригинального триметазидина* приводит к уменьшению частоты и тяжести приступов стенокардии, не влияя при этом на параметры гемодинамики, и в конце 1980-х гг. его начали использовать и в кардиологии. Позднее, в 2000 г., был описан основной механизм кардиопротективного действия триметазидина, заключающийся в ингибировании длинноцепочечной 3-кетотацил-КоА-тиолазы (ключевого фермента β-окисления СЖК) и повышении активности пируватдегидрогеназы (ключевого фермента окисления глюкозы).

В дальнейшем была создана новая лекарственная форма триметазидина с модифицированным высвобождением действующего вещества, что позволило замедлить его высвобождение, увеличить плато концентрации в крови в течение суток и поддерживать постоянную антиангинальную эффективность в течение 24 ч для улучшения защиты кардиомиоцитов в ранние утренние часы (Предуктал® MR – усовершенствованная форма оригинального триметазидина компании «Сервье» в Украине).

В начале 2000-х гг. уже хорошо было известно, что ишемия кардинально нарушает энергетический обмен в кардиомиоцитах (A. Wolf et al., 2002), и сформировалось понимание метаболической регуляции на клеточном уровне.

В настоящее время понятие метаболической (кардиопротекторной или кардиоцитопротекторной) терапии в кардиологии определено как лечение, которое путем прямого влияния на кардиомиоцит способствует его выживаемости в условиях ишемии (гипоксии) и не связано с гемодинамической разгрузкой миокарда и влиянием на коронарный кровоток (R. Ferrari, 2001). Теоретическим обоснованием применения препаратов, нормализующих метаболические нарушения, обусловленные ишемией тканей, явилась концепция «метаболического ремоделирования» (M. Van Bilsen et al., 2004), которая включала изменения обмена веществ в миокарде вследствие дефицита энергии в клетке, нарушения функционирования митохондрий и переключения метаболизма на утилизацию СЖК; изменения активности внутриклеточных ферментов, ионного гомеостаза кардиомиоцитов, молекулярные изменения кардиомиоцитов

с усилением апоптоза; нарушения в системе ядерных транскрипционных факторов, регулирующих экспрессию различных внутриклеточных белков.

Нужно отметить, что сложившееся у многих неправильное представление о метаболической терапии (а следовательно, и неверие в нее) связано с тем, что ряд лекарственных средств, отнесенных к этой группе, не продемонстрировал ожидаемых результатов ни в условиях клинических испытаний, ни в реальной клинической практике.

Принципиально важно, чтобы в сознании врача сегодня был осуществлен переход к такому пониманию метаболической терапии, когда в группу кардиоцитопротекторов могут быть включены только те лекарственные средства, которые способны нормализовать клеточный метаболизм, ионный гомеостаз, структуру и функцию мембран клеток, образование и перенос энергии на уровне кардиомиоцита без влияния на перфузию миокарда и гемодинамические параметры, препятствуя развитию необратимого его повреждения при ишемии и реперфузии.

Основными критериями активности кардиопротекторного метаболического средства должна быть доказанная антиишемическая эффективность (по данным клинического и инструментального обследования), а также ограничение размеров некроза при ОИМ, доказанное в эксперименте и в клинике. То есть сегодня в рамках метаболической терапии при ИБС не могут рассматриваться препараты, для которых в эксперименте не были установлены кардиопротективные свойства и не подтверждены в клинике с позиций доказательной медицины, или средства, не зарегистрированные как лекарственные препараты, а являющиеся пищевыми добавками.

Способность оригинального триметазидина* уменьшать выраженность биохимических альтераций в клетках, гемодинамических последствий ишемии (сократимость, ремоделирование левого желудочка), поддерживать жизнеспособность поврежденного миокарда при кратковременных и продолжительных эпизодах ишемии-реперфузии свидетельствует о возможности практической реализации теоретической концепции метаболической защиты миокарда – кардиоцитопroteкции.

Триметазидин внесен в рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению стабильной стенокардии напряжения (2013), в Украине он внесен в рекомендации и стандарты лечения.

Исследования эффективности оригинального триметазидина* проводились и в Украине. Еще в 1996 г. цитопротекторные свойства препарата были доказаны у больных ОИМ: при включении в комплексную терапию оригинальный триметазидин* уменьшал размер некроза (по данным серийного определения креатинфосфокиназы) и предупреждал развитие ранней дилатации левого желудочка – важных маркеров отсроченного прогноза (А.Н. Пархоменко).



Е.Г. Несукай

В лечебной ветви исследования КЛАССИКА в реальной клинической практике было показано, что среди 1213 амбулаторных пациентов со стабильной стенокардией комбинация β-блокатора с Предукталом MR через 2 мес лечения уменьшала количество приступов стенокардии в 3 раза, при этом добавление другого гемодинамического препарата не оказывало дополнительного антиангинального эффекта (Е.Г. Несукай, 2014).

В настоящее время установлено, что триметазидин* эффективен при сочетании ИБС с коморбидными состояниями – сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью.

В статье С.Р. McCarthy и соавт. принципиально то, что на сегодня мы уже располагаем данными, демонстрирующими улучшение выживаемости пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне терапии оригинальным триметазидином*.

И последнее. В идеале метаболический кардиоцитопротекторный препарат должен улучшать прогноз заболевания. Особого внимания заслуживает то, что триметазидин* напрямую подавляет процесс фиброза сердца путем подавления экспрессии фактора роста соединительной ткани в кардиальных фибробластах, что помимо прочих положительных эффектов приводит к доказанному улучшению выживаемости пациентов с СН на фоне его применения.

Еще в 2007 г. P. Di Napoli и соавт. провели post hoc анализ исследования Villa Pini d'Abruzzo Trimetazidine Trial и показали, что у пациентов с ишемической кардиомиопатией добавление оригинального триметазидина значительно снижало частоту госпитализации вследствие утяжеления СН и общей смертности (на 47 и 56% соответственно) через 48 мес лечения по сравнению с группой базисной терапии. Вдобавок через 48 мес в группе триметазидина происходило достоверное увеличение фракции выброса (ФВ) левого желудочка, толерантности к физическим нагрузкам и уменьшение функционального класса по NYHA.

Это исследование поднимает важный вопрос длительности применения триметазидина. Значимое уменьшение конечных точек, включая уменьшение общей смертности, происходило через 4 года постоянного приема препарата. С учетом необходимости длительного применения триметазидина немаловажное значение имеет хорошая переносимость препарата.

Накопленная доказательная база стала основанием для внесения триметазидина в европейские рекомендации по лечению ХСН (2016).

P.S. В последнее время появилось большое количество публикаций о клинических преимуществах и перспективах применения оригинального триметазидина у различных групп пациентов. В частности, в своей статье профессор С.Р. McCarthy и соавт. обращают внимание на ряд важных моментов. С этой статьей можно ознакомиться на стр.

*В исследованиях, представленных в данном обзоре, использовался оригинальный триметазидин. Усовершенствованная и единственная зарегистрированная сейчас в Украине форма оригинального триметазидина, который изучали в приведенных в обзоре исследованиях (Р. с. МЗ Украины № UA/3704/02/01), – Предуктал MR. Биоэквивалентность Предуктала и Предуктала MR доказана, представлена и подтверждена в процессе регистрации.

C.P. McCarthy, K.V. Mullins, медицинский факультет; **D.M. Kerins**, факультет фармакологии и терапии Университетского колледжа г. Корк, Ирландия

Роль триметазидина* в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: больше чем антиангинальный эффект

В настоящее время становится очевидным, что оптимальной стратегией лечения пациентов с ИБС и сопутствующими состояниями является не замена гемодинамического подхода на метаболический, а взаимодополняющее их сочетание.

Фармакологические особенности оригинального триметазида* и доказательства эффективности данного препарата при сердечно-сосудистых заболеваниях делают его незаменимым участником этой стратегии. Данную позицию занимают и зарубежные эксперты.

Появление в свет статьи С.Р. McCarthy и соавт. в новом Европейском кардиологическом журнале сердечно-сосудистой фармакотерапии свидетельствует о постоянном растущем интересе к триметаздину. Авторы демонстрируют доказанные преимущества назначения препарата не только в качестве антиангинального цитопротекторного средства в дополнение к традиционным методам лечения, но и для устранения других патологических состояний, что обусловлено механизмом действия препарата и основано на солидной доказательной базе, накопленной за годы его применения.

Наиболее признанной и изученной является роль триметазидина* как антиангинального препарата. Традиционные антиишемические агенты, такие как β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и нитраты, сохраняют важное значение в клинической практике благодаря способности облегчать симптомы у пациентов со стабильной ИБС. Но, к сожалению, эти препараты не лишены побочных эффектов: они в различной степени влияют на сердечный ритм и артериальное давление. Благодаря уникальному механизму действия триметазидин практически не оказывает влияния на гемодинамику, поэтому может быть идеальным препаратом для пациентов, чувствительных к колебаниям гемодинамических параметров. В серии клинических исследований изучена эффективность триметазидина как в режиме монотерапии, так и в качестве компонента комбинированной терапии стенокардии.

Монотерапия триметазидином*

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Passeron и соавт. с участием 109 пациентов триметазидин достоверно сокращал частоту приступов стенокардии с $8,1 \pm 0,3$ до $2,9 \pm 0,5$ в неделю. Кроме того, у участников исследования более чем наполовину уменьшилась потребность в приеме нитратов: с $9,1 \pm 0,6$ до $3,1 \pm 0,5$ таблеток в неделю.

В сравнительных исследованиях триметазидин продемонстрировал результаты, эквивалентные традиционным антиангинальным препаратам. В рамках многоцентрового двойного слепого исследования Koylan и соавт. сравнивались эффекты триметазидаина и дилтиазема в отношении физической выносливости у 116 пациентов со стабильной стенокардией. Больных рандомизировали к приему триметазидаина (20 мг 3 раза в сутки) или дилтиазема (60 мг 3 раза в сутки) в течение 4 нед после двухнедельного отмывочного периода с плацебо. Оба препарата обеспечивали схожее и статистически достоверное сокращение частоты атак загрудинной боли и потребления нитратов, а также сокращали длительность приступов и эпизодов максимальной депрессии сегмента ST во время тредмил-тестов. Вместе с тем дилтиазем вызывал некоторое удлинение интервала PR и комплекса QRS ($p=0,039$) по данным

амбулаторного мониторингирования ЭКГ, а на фоне приема триметазидина этого не наблюдалось.

В другом многоцентровом исследовании (двойном слепом в параллельных группах) с участием 149 больных стабильной стенокардией триметазидин в дозе 20 мг 3 раза в сутки по сравнению с пропранололом в дозе 40 мг 3 раза в сутки проявлял схожую антиангинальную эффективность, которая выражалась в уменьшении количества приступов за неделю, увеличении длительности

выполнения нагрузки и времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм.

В комплексе с β -блокаторами

В рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование TACT (Trimetazidine in Angina Combination Therapy) включили 177 пациентов со стабильной стенокардией, чтобы оценить эффективность и переносимость триметазидина в комбинации с гемодинамическими препаратами — β -блокаторами или нитратами длительного действия.

Пациенты дополнительно принимали триметазидин в дозе 20 мг 3 раза в сутки или плацебо в течение 12 нед. За это время длительность выполнения нагрузочного теста увеличилась на 89 с в группе триметазида против 23,6 с в группе плацебо ($p<0,05$). Время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм увеличилось на 90 с в группе триметазида против 16,7 с в группе плацебо ($p<0,05$). Время до начала болевого

Продолжение на стр. 42.

[illegible]

C.P. McCarthy, K.V. Mullins, медичинський факультет; **D.M. Kerins**, факультет фармакології і терапії Університетського коледжа г. Корк, Ірландія

Роль триметазидина* в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: больше чем антиангинальный эффект

Продолжение. Начало на стр. 41.

приступа увеличилось на 100 с в группе триметазидина против 21,3 с в группе плацебо ($p < 0,005$). Среднее количество приступов стенокардии в неделю уменьшилось с $5,6 \pm 0,6$ до $2,7 \pm 0,5$ в группе триметазидина и с $6,8 \pm 0,7$ до $5,1 \pm 0,7$ в группе плацебо ($p < 0,05$). Среднее потребление нитратов короткого действия в неделю уменьшилось с $5,2 \pm 0,9$ до $2,8 \pm 0,8$ в группе триметазидина и с $5,5 \pm 0,8$ до $4,1 \pm 0,9$ в группе плацебо.

В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование TRIMPOL II (TRIMetazidine in POland) включили 426 пациентов со стабильной стенокардией. Терапия триметазидином (60 мг в сутки) дополнительно к метопрололу (50 мг в сутки) в течение 12 нед достоверно увеличила общую длительность выполнения нагрузки (+20,1 с; $p = 0,023$), время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм (+33,4 с; $p = 0,003$), время до появления ангинозной боли (+33,9 с; $p < 0,001$), а также достоверно уменьшила среднее количество приступов стенокардии и потребность в приеме нитратов короткого действия при минимуме побочных эффектов.

В крупнейшем исследовании VASCO (12-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое) изучали антиангинальный эффект и безопасность двух доз триметазидина MR (70 и 140 мг в сутки) у 645 симптомных пациентов с хронической стабильной ИБС, которые получали базисную терапию атиенололом. По сравнению с исходными данными, в общей когорте больных терапия триметазидином достоверно увеличила длительность выполнения нагрузки (триметазидин: $6 \pm 23\%$; плацебо: $0,7 \pm 5\%$; $p = 0,0074$), причем обе дозы обеспечивали сопоставимое улучшение (70 мг в сутки: $5,3 \pm 20\%$; $p = 0,0338$; 140 мг в сутки: $6,8 \pm 20\%$; $p = 0,0044$).

В комплексе с блокаторами кальциевых каналов

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании длительностью 4 нед, проведенном Manchanda и соавт. с участием 64 больных стабильной стенокардией, терапия триметазидином в комбинации с дилтиаземом по сравнению с плацебо сокращала количество приступов в среднем на 4,8 в неделю ($p < 0,002$), продлевала время до депрессии сегмента ST в среднем на 94,2 с ($p < 0,05$), время до появления боли на 113,1 с ($p < 0,02$), а также увеличивала максимальную выполненную работу при пиковой нагрузке на 1,4 метаболического эквивалента ($p < 0,05$).

Впоследствии эта же группа авторов в исследовании с применением меньшей дозы дилтиазема (90 мг в сутки) получила схожие результаты.

По сравнению с плацебо терапия триметазидином продлевала среднее время до депрессии сегмента ST на 128 с ($p < 0,01$), улучшала среднюю оценку в тредмил-тесте по Duke на 57,4% ($p < 0,02$), а также сокращала количество приступов стенокардии в среднем на 5,1 в неделю ($p < 0,01$).

Триметазидин и реперфузионное повреждение

За последние 30 лет тромболитическая терапия и ЧКВ произвели революцию в лечении ОИМ, предоставив возможность существенно ограничивать размеры инфаркта. Но, будучи несомненно полезным, резкое возобновление кровотока,

как оказалось, вызывает дополнительное и ускоренное повреждение миокарда помимо того, которое обусловлено ишемией. Это явление получило название «реперфузионное повреждение», и доказано, что оно обуславливает около 50% конечного размера инфаркта. Для противодействия данному феномену было предложено несколько медикаментозных средств. После получения убедительных экспериментальных результатов, продемонстрировавших способность триметазидина ограничивать повреждение миокарда на животных моделях ишемии-реперфузии, начались клинические исследования препарата в этом направлении. В одном из таких исследований Bonello и соавт. рандомизировали 582 пациента со стабильной стенокардией, у которых планировалась реваскуляризация, в две группы – для получения нагрузочной дозы 60 мг триметазидина или без дополнительного лечения перед проведением процедуры. Уровни кардиального тропонина I после вмешательства были достоверно ниже в группе триметазидина, и общее количество тропонина, которое выделилось в кровь после ЧКВ, определяемое по площади под кривой концентрации согласно результатам серийных измерений, также было достоверно снижено ($p = 0,05$).

Свойство триметазидина предотвращать повреждение миокарда при ЧКВ впоследствии изучалось у пациентов с ОИМ. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании Steg и соавт. отмечено раннее и более полное восстановление сегмента ST у пациентов, которые предварительно получали триметазидин в течение 48 ч. Этот результат подтвердился в другом рандомизированном исследовании. Labgou и соавт. обнаружили, что триметазидин минимизировал реперфузионное поражение миокарда во время ЧКВ, а также улучшал общую и региональную подвижность стенок, оцененную через 1 и 3 мес после реперфузии. Вместе с тем ценность обоих исследований ограничена небольшим количеством пациентов.

Триметазидин может быть полезным и в профилактике реперфузионного повреждения при операциях аортокоронарного шунтирования (АКШ).

В недавно опубликованном мета-анализе 6 рандомизированных контролируемых исследований Zhang и соавт. показали достоверное снижение послеоперационных концентраций креатинкиназы, креатинкиназы-МВ, тропонина и тропонина I у пациентов, получавших перед операцией триметазидин, по сравнению с контрольной группой.

В подгрупповых анализах по времени обследования больных (≤ 12 или > 12 ч после АКШ) результаты были сопоставимыми.

Триметазидин и контраст-индуцированная нефропатия

Риск развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН) в результате проведения ангиографии не превышает 2% у пациентов из общей популяции, но может увеличиваться до 50% при наличии тяжелого заболевания почек. Продолжается поиск ренопротективных средств, которые могли бы предотвращать данное осложнение. Триметазидин продемонстрировал обнадеживающие результаты в некоторых исследованиях. В одном из них, проведенном Onbasli и соавт., триметазидин назначали перед ангиографией в дозе 20 мг 3 раза в сутки дополнительно к инфузиям изотонического солевого раствора. Частота развития КИН в группе триметазидина

составила 2,5% (у 1 из 40 пациентов), а в группе контроля – 16,6% (7 из 42), что подтверждает наличие профилактического эффекта ($p < 0,05$). В поддержку эффективности триметазидина свидетельствуют результаты проспективного рандомизированного контролируемого исследования Rahman и соавт. с участием 400 пациентов, у которых перед проведением коронарографии уровень сывороточного креатинина был уже повышенным. Частота развития КИН достоверно уменьшалась при назначении триметазидина дополнительно к инфузиям солевого раствора по сравнению с контрольной группой: 4 и 14% соответственно ($p < 0,05$).

В исследовании Shehata и соавт. оценивалось влияние перипроцедурной терапии триметазидином на частоту развития ЧКВ-индуцированного повреждения миокарда и КИН у пациентов группы высокого риска, имевших сахарный диабет и нарушения функции почек от незначительных до умеренных. При приеме триметазидина в дозе 70 мг в сутки в течение 3 дней до процедуры частота развития КИН составила 12% по сравнению с 28% в контрольной группе ($p < 0,05$). Уровни сердечного тропонина I были достоверно ниже в группе триметазидина по сравнению с контролем через 6 ч после ЧКВ ($8 \pm 0,3$ против $16 \pm 0,2$ пг/мл), через 12 ч после ЧКВ ($13 \pm 0,9$ против $24 \pm 0,8$ пг/мл) и через 24 ч после вмешательства ($7 \pm 0,7$ против $14 \pm 0,3$ пг/мл; $p < 0,001$).

Результаты этого исследования еще раз подтверждают возможность предотвращения как реперфузионного повреждения миокарда, так и контраст-индуцированных почечных осложнений у пациентов, которым проводятся ЧКВ.

В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований Nadkarni и соавт. изучали, может ли триметазидин дополнительно к инфузиям солевого раствора в сочетании с N-ацетилцистеином или без него предотвращать КИН. Исследователи подтвердили, что триметазидин достоверно снижал частоту развития КИН на 11% ($p < 0,01$).

Триметазидин при СН

В последние 30 лет исследователи стали уделять больше внимания изучению связи между СН и нарушениями механизмов обеспечения клетки энергией. Триметазидин как модулятор метаболизма и ингибитор кардиального фиброза оказался привлекательным объектом исследований в этой области. На сегодня существует солидная доказательная база относительно способности триметазидина не только облегчать симптомы ХСН, но и повышать ФВ у данной категории больных. В недалеком прошлом (1990 г.) небольшое исследование с двойным ослеплением и плацебо-контролем, проведенное с участием 20 пациентов, показало, что прием триметазидина дополнительно к стандартной терапии ишемической кардиомиопатии III-IV функционального класса по NYHA полностью освобождает пациентов от приступов стенокардии в течение 6 мес. Более того, в группе триметазидина все пациенты отметили облегчение одышки, а ФВ выросла на 9,3%, в то время как в группе плацебо она снизилась на 15,6% ($p < 0,018$). В дальнейшем еще одно небольшое исследование, проведенное Fragasso и соавт., продемонстрировало, что присоединение триметазидина к базисной терапии СН приводит не только к улучшению функционального класса по NYHA ($p < 0,0001$) и конечно-диастолического объема левого желудочка ($с 98 \pm 36$ до 81 ± 27 мл; $p = 0,04$), но и к достоверному приросту ФВ ($с 36 \pm 7$ до $43 \pm 10\%$; $p = 0,002$), в то время как в группе плацебо соответствующие показатели ухудшились за период наблюдения.

О клинической ценности любого лекарства сегодня судят по его влиянию на смертность. Принципиально то, что

в настоящее время мы уже располагаем данными, демонстрирующими улучшение выживаемости пациентов с ХСН на фоне терапии триметазидином. В метаанализ Гао и соавт. включены результаты 17 рандомизированных исследований, проведенных с 1966 по май 2010 г. с участием 955 больных ХСН. По сравнению с плацебо терапия триметазидином ассоциировалась с повышением толерантности к нагрузкам (взвешенная средняя разница $30,26$ с; $p < 0,01$), переходом пациентов в более низкие функциональные классы по NYHA (среднее уменьшение на 0,41; $p < 0,01$), улучшением ФВ при ишемической СН (в среднем на 7,37%; $p < 0,01$) и при СН неишемической этиологии (в среднем на 8,72%; $p < 0,01$). Но, кроме того, данный метаанализ показал, что на фоне терапии триметазидином достоверно снижается частота госпитализаций (относительный риск, ОР 0,42; $p < 0,00001$) и общая смертность (ОР 0,29; $p < 0,00001$). В 2013 г. эти данные были подкреплены результатами многоцентрового ретроспективного исследования Fragasso и соавт., в котором прослеживали исходы 669 больных ХСН.

Добавление триметазидина к традиционной терапии ассоциировалось с уменьшением числа госпитализаций (скорректированный ОР 0,524; 95% доверительный интервал, ДИ 0,352-0,781; $p = 0,001$), снижением сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,072; 95% ДИ 0,019-0,268; $p = 0,0001$), а также общей смертности (ОР 0,102; 95% ДИ 0,046-0,227; $p = 0,0001$).

Триметазидин при заболеваниях периферических артерий

В некоторых исследованиях триметазидин изучался как средство терапии заболеваний периферических артерий. В исследовании Sytkin и соавт. триметазидин увеличивал дистанцию ходьбы у пациентов с перемежающейся хромотой. В 2011 г. были опубликованы результаты двойного слепого исследования Vitale и соавт., в котором 100 пациентов с симптомными заболеваниями периферических артерий рандомизировали в группы триметазидина или плацебо. В то время как лодыжечно-плечевой индекс не изменился за 3 мес наблюдения, максимальная дистанция ходьбы увеличилась на 23% в группе триметазидина по сравнению с 14% в группе плацебо. Следует отметить, что эти исследования проводились на малых выборках и не обладали значимой статистической мощностью. Поэтому, чтобы сделать какие-либо выводы об эффективности триметазидина у данной категории пациентов, необходимо провести более крупные исследования.

Заключение

Триметазидин – уникальный и недооцененный антиангинальный препарат, привлекательная и потенциально выигрышная альтернатива традиционным средствам, особенно у пациентов с нарушениями гемодинамики. Препарат продемонстрировал дополнительные преимущества в профилактике реперфузионного повреждения, КИН и лечении заболеваний периферических артерий.

Учитывая данные о снижении смертности пациентов с ХСН на фоне терапии триметазидином, полученные в метаанализе и ретроспективных исследованиях, следует признать необходимость проведения крупных проспективных рандомизированных контролируемых исследований с целью определения истинной ценности триметазидина в терапии этой категории больных.

Список литературы находится в редакции.

European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy, 2016; 2: 266-272.

Перевел с англ. Дмитрий Молчанов

Ю.А. Іванів, д. мед. н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Значення ехокардіографії в діагностичному пошуку джерела тромбоемболії

Одним із частих клінічних завдань, які стоять перед лікарем, що проводить ехокардіографічне (ЕхоКГ) обстеження, є виявлення причини тромбоемболії, зокрема судин головного мозку. Найчастішими причинами мозкової тромбоемболії є атеросклероз сонних артерій, окремі хвороби серця й атероматоз дуги аорти. Щонайменше кожний шостий інсульт має серцеве походження. Основними клінічними станами, відповідальними за церебральну тромбоемболію, є миготлива аритмія (7%), хронічна недостатність кровообігу з дилатацією лівих відділів серця та зниженою скоротливою здатністю (4%), інфаркт міокарда – ІМ (2%). Клапанні протези, дефект міжпередсердної перегородки та інфекційний ендокардит є причинами цього ускладнення ще у 2% хворих (М. Рері, 2010).

Клінічне значення пошуків джерела тромбоемболії полягає в тому, що, знаючи походження цього ускладнення, можна так спланувати лікування пацієнта, щоб запобігти повторним епізодам (В.М. Коваленко, 2009). Однак є певна гіпотетичність висновків, які можна зробити на підставі результатів ЕхоКГ-обстеження. Адже виявлення однієї хвороби, котра може спричинити утворення внутрішньосерцевих тромбів, не означає, що в пацієнта немає іншого супутнього патологічного стану, який може зумовити таке саме ускладнення – наприклад, миготлива аритмія в пацієнта з атеросклерозом висхідного відділу аорти. Крім того, якщо під час ЕхоКГ у хворого з фібриляцією передсердь (ФП) або інфекційним ендокардитом, який нещодавно мав інсульт, не виявлено тромбів у передсерді чи вегетацій на клапанах, це не означає, що причиною тромбоемболії є якась інша хвороба, адже тромб або вегетація могли повністю обірватися й зумовити емболію.

Так звана ізольована ФП (у разі структурно нормального серця) в людини віком до 60 років зумовлює дуже низький ризик інсульту. Водночас наявність клапанної вади (крім мітрального пролапсу) збільшує ризик інсульту аж у 17 разів (С.М. Otto, 2013).

При ультразвуковому обстеженні серця пацієнта з миготливою аритмією, в якого стався ішемічний інсульт, основною знахідкою мало би бути виявлення тромбу в лівому передсерді (ЛП). Однак можливості трансторакального обстеження в цьому випадку є досить обмеженими. Тромби в ЛП зазвичай виникають у його вушку, яке вдається досить чітко візуалізувати лише під час чотирьохстороннього обстеження (рис. 1). У порожнині самого передсердя тромби іноді вдається побачити у хворих із мітральним стенозом, якщо вони давні й мають гіперехогенну структуру. Надзвичайно рідко виявляють кулястий, вільно флотуючий, великий тромб, якому не вдається «прослизнути» через вузький мітральний отвір у лівий шлуночок (ЛШ) і далі в аорту.

Чотирьохстороння ЕхоКГ є методом вибору для виявлення тромбів у ЛП або в його вушку з чутливістю та специфічністю від 95 до 100%. Найчастіше тромб виявляють у вушку у вигляді довгастої структури слабкої чи середньої ехогенності, один кінець якої кріпиться на верхівці вушка серед його трабекул, а другий кінець вільно коливається й часом виступає в порожнину самого передсердя.

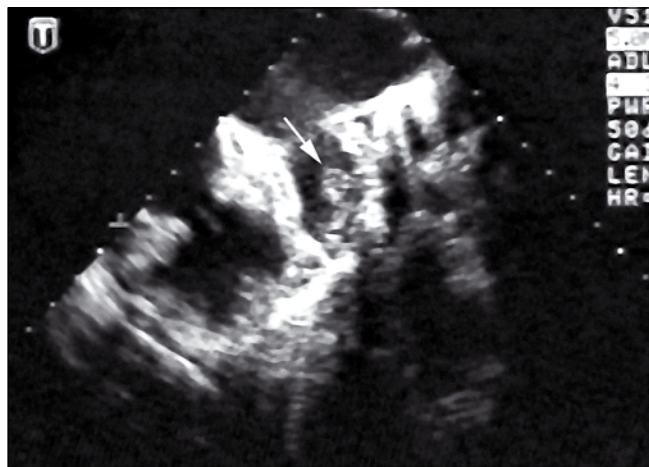


Рис. 1. Тромб у вушку ЛП (вказує стрілка), виявлений під час проведення чотирьохсторонньої ЕхоКГ

Іноді тромб має круглясту форму й нерухомо розміщений у вушку. Проте фіксованість згустку не вказує на те, що він не може стати причиною тромбоемболії, адже на ньому може наростати свіжий тромб, який легко відривається й потрапляє в судинне русло (О.С. Сичов, 2011).

Починати ультразвукове дослідження серця хворого з миготливою аритмією потрібно все-таки з трансторакальної ЕхоКГ. Насамперед оцінюють загальну анатомічну будову серцевих структур, досліджують функції шлуночків і клапанів, визначають розміри камер (Р. Lancellotti, 2016).

Постійна форма ФП сама по собі зумовлює збільшення розмірів і зміну форми ЛП – його ремоделювання. Після відновлення нормального синусового ритму розмір ЛП часто нормалізується. Визначення передньо-заднього розміру передсердя не завжди відображає його істинне розширення, а тому потрібно розраховувати його об'єм. Збільшення об'єму ЛП при хронічній ФП поєднується з низькою ймовірністю успішної кардіоверсії чи тривалого утримання синусового ритму після неї.

У хворого, в якого вже сталася мозкова тромбоемболія, навіть під час чотирьохсторонньої ЕхоКГ не завжди вдається знайти тромб або його залишки в ЛП або його вушку. Тромби діаметром до 2 мм виявити непросто через багату внутрішню будову вушка ЛП. Однак часто виявляють певні ЕхоКГ-ознаки, які вказують на підвищену схильність до тромбоутворення. До таких ознак належать:

- 1) наявність спонтанного ехоконтрасту в ЛП;
- 2) стаз крові у вушку ЛП;
- 3) виявлення «осаду» (sludge) у вушку ЛП;
- 4) низька швидкість вимивання крові з вушка ЛП.

Спонтанний ехоконтраст у ЛП часом вдається побачити навіть при звичайному трансторакальному обстеженні у хворих із мітральним стенозом і значною дилатацією передсердя (М. Рері, 2010). При чотирьохсторонньому обстеженні його видно набагато чіткіше – як пасма туману, що крутяться в порожнині ЛП, ніби повільний вихор, і проникають під час діастолі в шлуночок. Це явище відображає посилену агрегацію тромбоцитів і наявність повільно текучих шарів крові з високою готовністю до утворення згустків. Іноді вдається побачити, як пасма спонтанно контрастованої крові заходять у вушко ЛП і зупиняються в ньому. Часом видно, що кров у вушку ЛП нерухома, має посилену ехогенність, однак тромбу як такого ще немає. Таке явище розцінюють як наступний етап до тромбоутворення й називають «осад».

Треба мати на увазі, що спонтанне ехоконтрастування при ФП зумовлене насамперед гемодинамічними розладами, тому прийом антикоагулянтів не впливає на його наявність чи інтенсивність (Р. Lancellotti, 2016).

Під час виконання чотирьохсторонньої ЕхоКГ визначають швидкість вимивання крові з вушка ЛП методом імпульсно-хвильової доплерографії, для чого контрольний об'єм встановлюють на виході з вушка. Як правило, потік має вигляд синусоїди, а вимірюють величину тієї частини хвилі, що спрямована вище ізолінії (рис. 2). У разі низької пікової швидкості відтоку з вушка ЛП (<20 см/с) майже завжди видно спонтанне ехоконтрастування крові. Така швидкість чітко корелює з ризиком утворення тромбів. Висока швидкість відтоку з вушка ЛП (>40 см/с)

передбачає значно більшу ймовірність стійкого синусового ритму через 1 рік після кардіоверсії. У разі наявних згустків у вушку швидкість відтоку різко знижена чи взагалі не реєструється (Н. Feigenbaum, 2010).

У разі виявлення тромбу у вушку ЛП під час чотирьохстороннього обстеження ризик тромбоемболічних епізодів становить >10% на рік. Таким пацієнтам обов'язково призначають антикоагулянтну терапію. Через 4-6 тиж

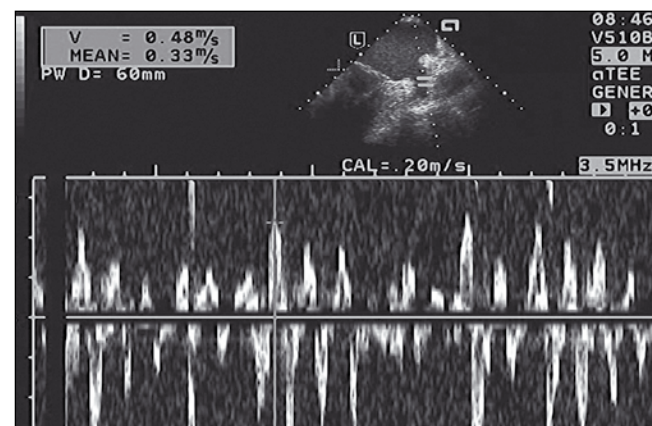


Рис. 2. Визначення швидкості вимивання крові з вушка ЛП методом імпульсно-хвильової доплерографії при чотирьохсторонньому обстеженні. У цьому випадку швидкість досить висока – 48 см/с

лікування тромби в більшості випадків повністю зникають. Однак при повторному обстеженні, незважаючи на лікування відповідними дозами препаратів, у 20% випадків тромби все-таки залишаються.

У пацієнтів із дилатацією ЛШ і його низькою скоротливою здатністю ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень сягає 5% на рік, навіть за відсутності тромбів у шлуночку під час ЕхоКГ-обстеження. Частина хворих із дилатаційною кардіоміопатією вперше потрапляють у стаціонар або звертаються до лікаря через транзиторні розлади мозкового кровообігу чи інсульт іше до виникнення розгорнутої клінічної картини серцевої недостатності (Н. Feigenbaum, 2010).

Іншою серцевою причиною тромбоемболічних ускладнень є ІМ. Майже у 2,5% хворих на ІМ стається інсульт через 2-4 тиж від його виникнення. Ризик інсульту коливається від 6% для ІМ передньої стінки до 1% для задньодіафрагмального ІМ. До факторів підвищеного ризику інсульту при ІМ належать:

- 1) значне погіршення функції ЛШ;
- 2) наявність аневризми;
- 3) візуалізація тромбу під час ЕхоКГ-обстеження;
- 4) виступаючий або мобільний тромб;
- 5) аритмії (найчастіше – миготіння передсердь).

Із метою виявлення тромбів у порожнині ЛШ досить інформативним є трансторакальне обстеження: його чутливість становить >90%, а специфічність – >85% (рис. 3). Можливості чотирьохстороннього обстеження є меншими, особливо в разі верхівкової локалізації тромбу. Свіжий тромб у ЛШ має ехоконтрастність близьку до міокарда, а в давньому тромбі можуть бути кальцинати (Н. Feigenbaum, 2010).

Продовження на стор. 47.

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ

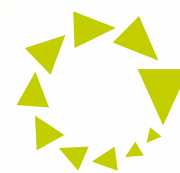
для снижения
и контроля АД
в течение
суток¹

АЗИЛСАРТАН

превосходит
другие сартаны
в антигипертензивном
эффекте²

ХЛОРТАЛИДОН

доказанно
улучшает прогноз
у пациентов
с АГ^{3,4}



ЭдарбиКлор®

азилсартан медоксомил + хлорталидон



МОЩНЫЙ СОЮЗ СОВРЕМЕННОГО САРТАНА И ДИУРЕТИКА ХЛОРТАЛИДОНА

ЭдарбиКлор®. Действующее вещество: azilsartan medoxomil, chlorthalidone. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа. Антагонисты ангиотензина II и диуретики. **Фармакологические свойства.** Азилсартан медоксомил преобразуется в активную молекулу азилсартана, которая выступает селективным агонистом эффектов ангиотензина II, за счет блокады рецепторов AT1. Хлорталидон действует прежде всего на дистальную часть канальцев почек, подавляя реабсорбцию ионов NaCl и способствуя реабсорбции Ca++. **Показания.** Лечение артериальной гипертензии с целью снижения кровяного давления: у пациентов, у которых артериальное давление будет адекватно контролироваться монотерапией и в качестве начальной терапии для пациентов, нуждающихся в комбинированной антигипертензивной терапии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата; анурия; резистентная к терапии гипокалиемия, гиперкальциемия, гипонатриемия; тяжелые нарушения функции печени и почек (клиренс креатинина <30 мл / мин); холестаз, обструкция желчевыводящих путей; беременность и кормление грудью; не применять вместе с алискиреном пациентам с сахарным диабетом; детский возраст; противопоказано женщинам, планирующим беременность. **Побочные реакции:** головокружение, диарея, сыпь, головная боль, желудочно-кишечное расстройство, повышение уровня мочевой кислоты, холестерина и креатинфосфокиназы в сыворотке крови. **Категория отпуска:** по рецепту. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/15204/01/01, №UA/15205/01/01 от 21.06.2016. **Производитель:** Такеда Фармасьютикал Компани Лимитед, Осака Плант, Япония. Такеда Ирландия Лтд, Ирландия.

1. Pierini D., Anderson K. V. Ann Pharmacother 2013;47:694-703. 2. White WB, et al. Journal of Hypertension 2016, 34:788-797. 3. ALALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2002; 288:2981-2997. 4. Roush G.C. et al. Curr Hypertens Rep (2013) 15:514-521.

Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

ООО "Такеда Украина": 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



UAYEDA/0817/0004

Объединяя усилия: новая фиксированная комбинация с выраженным антигипертензивным эффектом

Медицинская статистика сегодняшнего дня говорит о том, что большинство пациентов с артериальной гипертензией (АГ) нуждаются в терапии более чем одним антигипертензивным препаратом для достижения целевого уровня артериального давления (АД). Около 3/4 пациентов принимают как минимум два препарата, а у 25% приходится использовать тройную терапию [1, 2]. Современные руководства по лечению АГ рекомендуют начинать комбинированную терапию у пациентов с систолическим АД (САД) >160 мм рт. ст. (или на >20 мм выше целевого) и/или у лиц категории высокого сердечно-сосудистого риска. Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, содержащие в одной капсуле или таблетке два или три действующих вещества, упрощают схему лечения и повышают приверженность пациентов к врачебным назначениям [3, 4]. Комбинация диуретика с ингибитором ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА) – является самой изученной, популярной и эффективной и рекомендуется всеми экспертными обществами [5].

В этом году на украинский рынок выходит Эдарби-Клор – комбинированный антигипертензивный препарат, в состав которого входят БРА азилсартана медоксомил (АЗЛ-М) и тиазидоподобный диуретик хлорталидон (ХТ).

Азилсартана медоксомил как монокомпонентный препарат с 2013 года представлен в нашей стране под названием Эдарби. Это пролекарство, которое после приема внутрь быстро преобразуется в активную молекулу азилсартана. Препарат избирательно препятствует развитию эффектов ангиотензина II путем блокирования его связывания с рецепторами 1 типа в различных тканях, в первую очередь в гладких мышцах сосудов, что вызывает выраженный и стойкий гипотензивный эффект. Азилсартан не взаимодействует с другими рецепторами или ионными каналами, играющими роль в регуляции сердечно-сосудистой системы. Снижение АД после приема внутрь однократной дозы обычно достигается через несколько часов и сохраняется в течение 24 ч [6, 7].

АЗЛ-М одобрен в странах Европейского Союза в дозах 20–80 мг/сут в качестве монотерапии АГ или в комбинации с другими антигипертензивными средствами.

Прямые сравнительные исследования показали, что АЗЛ-М является более эффективным в контроле АГ, чем другие представители класса БРА, а именно валсартан и олмесартан в максимальных дозах [8, 9].

Согласно данным проспективного регистра EARLY (Германия, 3849 пациентов с эссенциальной АГ, 1 год наблюдения в условиях реальной практики) монотерапия АЗЛ-М характеризовалась таким же профилем безопасности, как и терапия ингибиторами АПФ, однако целевое АД <140/90 мм рт. ст. достигалось у достоверно большего числа пациентов в группе АЗЛ-М (61,1%).

Что касается тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, то они остаются препаратами первой линии в лечении больных АГ как в монотерапии, так и (в большей части случаев) в составе комбинированной антигипертензивной терапии. До настоящего времени в Украине с успехом широко применялись два представителя данного класса: гидрохлортиазид – ГХТ (входит в состав большого числа фиксированных комбинаций антигипертензивных средств) и индапамид (как в монотерапии, так и в составе свободных и фиксированных комбинаций). В нашей стране сейчас практически не используется еще один представитель данного класса – ХТ, а ведь он обладает огромной доказательной базой; именно ХТ обеспечил диуретикам важное место среди основных классов антигипертензивных препаратов.

Хлорталидон – тиазидоподобный диуретик, подавляющий активную реабсорбцию ионов натрия

в начальной части почечных канальцев, усиливая выведение ионов натрия и хлора и стимулируя диурез. Кроме того, ХТ увеличивает выведение ионов калия, магния и бикарбоната, задерживает ионы кальция и мочевую кислоту. Антигипертензивное действие ХТ связано с выведением жидкости и натрия из организма. Диуретический эффект развивается через 2–3 ч после приема ХТ внутрь и сохраняется в течение 2–3 суток.

Тиазидоподобные и тиазидные диуретики, такие как ХТ и ГХТ соответственно, чаще всего применяются как второй компонент фиксированной комбинации, однако между ними существуют значительные фармакокинетические и фармакодинамические различия. В одинаковых дозах антигипертензивный эффект ХТ в 1,5–2 раза сильнее и продолжительнее, чем у ГХТ. Это связано с тем, что у ХТ намного больше период полувыведения (45–60 ч) по сравнению с ГХТ (8–15 ч), а также длительность действия (48–72 против 16–24 ч) при постоянном приеме [11, 12]. Метаанализы указывают на то, что ХТ превосходит ГХТ в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий [13, 14].

Крупным исследованием, доказавшим преимущества ХТ, явилось рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование ALLHAT, которое проводилось при финансовой поддержке Национального института сердца, легких и крови США [23]. Его основной целью было сопоставление эффективности антагонистов кальция (амлодипин), ингибиторов АПФ (лизиноприл) и α -адреноблокаторов (доксазозин) с эффективностью тиазидного диуретика ХТ. Основным выводом исследования ALLHAT состоит в том, что ни один из сравниваемых с ХТ препаратов не продемонстрировал никаких преимуществ. Например, в группе ХТ риск развития хронической сердечной недостаточности был достоверно ниже (на 38%) по сравнению с группой, получавшей амлодипин, и на 19% – по сравнению с группой, получавшей ингибиторы АПФ [23].

Таким образом, в ближайшем будущем в арсенале врача появится комбинация, которая объединяет эффекты современного сартана, продемонстрировавшего преимущества в обеспечении антигипертензивного эффекта и тиазидоподобного диуретика ХТ, доказавшего эффективность в улучшении прогноза у пациентов с АГ.

Известно, что сочетание эффектов двух действующих веществ приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с таковым при приеме каждого из них по отдельности. В 8-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы у пациентов с АГ 2 степени фиксированная комбинация АЗЛ-М + ХТ обеспечивала большее снижение САД (на 29 мм рт. ст.), чем ее компоненты по отдельности: АЗЛ-М – на 14, ХТ – на 13 мм рт. ст., что подтверждает аддитивный эффект комбинации этих двух антигипертензивных молекул [16].

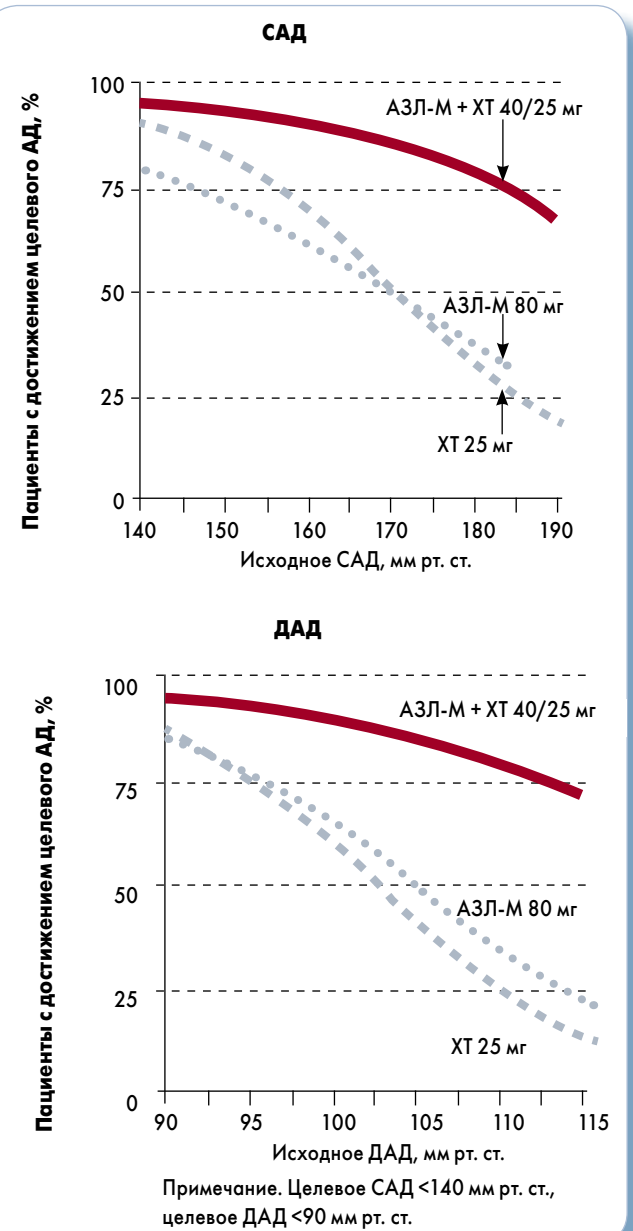


Рис. 1.

Таким образом, применение ЭдарбиКлор (40/25 мг) у пациентов с 2–3 степенью АГ позволяет прогнозировано достичь целевых цифр АД у большинства пациентов (рис. 1) (D. Sica et al., 2012).

Дополнительным преимуществом является независимость фармакокинетики фиксированной комбинации АЗЛ-М + ХТ от времени приема препарата – до или после еды. Специальное исследование показало, что вариабельность абсорбции АЗЛ-М и ХТ при разных вариантах приема не является клинически значимой [17]. Это положительно отражается на приверженности пациентов, ведь им не нужно привязывать прием очередной дозы к приему пищи.

Доказательства эффективности комбинации ЭдарбиКлор в сравнении с другими комбинациями

В 12-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы [18] у пациентов с АГ 2 степени сравнивали фиксированную комбинацию АЗЛ-М + ХТ (с быстрой титрацией до высоких доз 40/25 мг или 80/25 мг) и фиксированную комбинацию олмесартан + ГХТ в максимальных дозах 40/25 мг. В группе АЗЛ-М + ХТ (40/25 мг) среднее снижение клинического САД составило –42,5 мм рт. ст. против –37,1 в группе пациентов, которые получали комбинацию с олмесартаном (различия достоверны; $p < 0,001$). В этом краткосрочном исследовании фиксированная

Продолжение на стр. 46.

Объединяя усилия: новая фиксированная комбинация с выраженным антигипертензивным эффектом

Продолжение. Начало на стр. 45.

комбинация АЗЛ-М + ХТ была безопасной, пациенты хорошо переносили терапию.

Для изучения долгосрочной безопасности и эффективности было спланировано международное 52-недельное рандомизированное открытое исследование [19], в ходе которого сравнивали фиксированные комбинации АЗЛ-М + ХТ и олмесартан + ГХТ с титрацией до достижения целевого АД у пациентов с АГ 2 степени, что соответствует принципам назначения антигипертензивной терапии в повседневной практике.

Скрининг прошли 1423 пациента, из них 837 были рандомизированы. Исходная величина клинического САД в выборке составляла 160–190 мм рт. ст. после отмены текущей антигипертензивной терапии и 3-недельного отмывочного периода. Большинство пациентов (61%) принадлежали к возрастной группе 45–64 года; 15% страдали сахарным диабетом. У 88% участников функция почек была сохранной или отмечалось минимальное нарушение (скорость клубочковой фильтрации, СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²); 13% соответствовали критериям хронической болезни почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).

Стартовые дозы комбинаций были следующими: АЗЛ-М + ХТ 40/12,5 мг/сут (n=418); олмесартан + ГХТ 20/12,5 мг/сут (n=419). При необходимости усиления антигипертензивного эффекта их разрешалось повышать с 4-й по 52-ю недели до 80/25 мг/сут для АЗЛ-М + ХТ и до 40/25 мг/сут (в США) или 20/25 мг/сут (в европейских центрах) для комбинации олмесартан + ГХТ. В ходе исследования в группе олмесартан + ГХТ больше пациентов нуждались в одном и более (49%), двух и более (29%) или трех и более (11%) повышении дозировки по сравнению с группой АЗЛ-М + ХТ (32, 17 и 8% соответственно).

Более выраженное снижение АД, как систолического, так и диастолического, наблюдалось в группе АЗЛ-М + ХТ и сохранялось в течение всего периода терапии, несмотря на меньший процент пациентов, которым приходилось повышать дозировку комбинации (рис. 2).

Безопасность и переносимость

За длительный период лечения побочные эффекты, связанные с приемом исследуемых препаратов, возникли у 78,5% пациентов группы АЗЛ-М + ХТ и у 76,4% в группе олмесартан + ГХТ [19]. Серьезные побочные эффекты зарегистрированы с частотой 5,7 и 6,2% соответственно, но из них только 0,4 и 1,2% были признаны связанными с исследуемыми препаратами. Чаще всего пациенты жаловались на головокружение (16,3 против 12,6%); повышение креатинина крови наблюдалось в 21,5 и 8,6% случаев соответственно, головная боль — в 7,4 и 11,0% соответственно.

Все диуретики, кроме калийсберегающих, приводят к вымыванию калия из организма и могут вызывать гипокалиемию при использовании в высоких дозах [20]. Распространенное мнение о более выраженном эффекте потери калия у ХТ может объяснять, почему ГХТ традиционно является диуретиком выбора для применения в составе комбинированной антигипертензивной терапии с ингибиторами РАС [21]. Однако в длительном сравнительном исследовании [19] случаи гипокалиемии были редкими ($\leq 1,0\%$) в обеих группах на фоне терапии фиксированными комбинациями БРА с ХТ и ГХТ. Средние отклонения

концентрации калия в плазме крови оказались ничтожно малыми и без достоверных различий между группами. Эти данные соотносятся с результатами предыдущего 6-недельного исследования, в котором сравнивали эффекты фиксированной комбинации АЗЛ-М + ХТ и свободной комбинации АЗЛ-М + ГХТ [15]. Кроме того, известно, что комбинация диуретика с ингибитором РАС реже вызывает гипокалиемию, поскольку ингибиторы АПФ и БРА уменьшают потери калия, вызванные тиазидным диуретиком [20]. В одном из исследований гипокалиемия реже наблюдалась у пациентов, которые принимали фиксированную комбинацию АЗЛ-М + ХТ, по сравнению с группой монотерапии ХТ [16].

Таким образом, можно сделать вывод, что комбинация АЗЛ-М + ХТ (ЭдарбиКлор) хорошо переносится и является безопасной в отношении развития гипокалиемии при лечении пациентов с АГ.

Значение применения комбинации ЭдарбиКлор для клинической практики — обеспечение выраженного антигипертензивного эффекта

На графиках динамики АД на фоне терапии в сравнительном исследовании [19] обращает на себя внимание тот факт, что уже после 8 нед терапии фиксированной комбинацией АЗЛ-М + ХТ достигались цифры САД намного ниже целевой отметки 140 мм рт. ст., указанной в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (2013) для общей популяции гипертоников. Дискуссия относительно безопасного целевого уровня АД продолжается. Не все эксперты согласны, что дальнейшее его снижение приносит пользу. Однако в хорошо спланированном недавнем исследовании SPRINT было показано, что такой подход приводит к еще большему снижению сердечно-сосудистого риска [22]. У пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых

событий, но без сахарного диабета, снижение САД до целевого уровня < 120 мм рт. ст. было оправданным с точки зрения улучшения прогноза по сравнению с консервативной целью < 140 мм рт. ст. Если на основании результатов SPRINT рекомендации будут пересмотрены в сторону более низких целевых значений АД, то мощные антигипертензивные комбинации, такие как АЗЛ-М + ХТ, станут основным инструментом для достижения новых целей в терапии АГ.

В настоящее время комбинацию АЗЛ-М + ХТ (ЭдарбиКлор) рационально рассматривать для применения у большинства пациентов с исходно высокими значениями АД (> 160 мм рт. ст.) для уверенного достижения целевого уровня и улучшения прогноза течения заболевания.

Литература

1. Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L., et al. Combination therapy in hypertension. J. Am. Soc. Hypertens. 2010; 4: 90–98.
2. Gradman A.H. Rationale for triple-combination therapy for management of high blood pressure. J. Clin. Hypertens. (Greenwich), 2010; 12: 869–878.
3. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2013; 34: 2159–2219.
4. James P.A., Oparil S., Carter B.L., 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 (JNC8). JAMA, 2014; 311: 507–520.
5. Weir M.R., Bakris G.L. Combination therapy with renin-angiotensin-aldosterone receptor blockers for hypertension: how far have we come? J. Clin. Hypertens. (Greenwich), 2008; 10: 146–152.
6. Zaiken K., Cheng J.W. Azilsartan medoxomil: a new angiotensin receptor blocker. Clin. Ther. 2011; 33: 1577–1589.
7. Edarbi (azilsartan medoxomil) tablets. Summary of product characteristics. Takeda Pharma A/S, Taastrup, Denmark. July 2014. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002293/WC500119204.pdf.
8. White W.B., Weber M.A., Sica D., et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. Hypertension, 2011; 57: 413–420.
9. White W.B., Cuadra R.H., Lloyd E., Bakris G.L., Kupfer S. Effects of azilsartan medoxomil compared with olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with type 2 diabetes and prediabetes. J. Hypertens. 2016; 34: 788–797.
10. Gitt A.K., Bramlage P., Potthoff S.A., et al. Azilsartan compared to ACE inhibitors in anti-hypertensive therapy: one-year outcomes of the observational EARLY registry. BMC Cardiovasc. Disord. 2016; 16: 56.
11. Carter B.L., Ernst M.E., Cohen J.D. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. Hypertension, 2004; 43: 4–9.
12. Peterzan M.A., Hardy R., Chaturvedi N., Hughes A.D. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. Hypertension, 2012; 59: 1104–1109.
13. Roush G.C., Buddharaju V., Ernst M.E. Is chlorthalidone better than hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events in hypertensives? Curr. Opin. Cardiol. 2013; 28: 426–432.
14. Roush G.C., Holford T.R., Guddati A.K. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. Hypertension, 2012; 59: 1110–1117.
15. Bakris G.L., Sica D., White W.B., et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. Am. J. Med. 2012; 125: 1229.e1–1229.e10.
16. Sica D., Bakris G.L., White W.B., et al. Blood pressure-lowering efficacy of the fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone: a factorial study. J. Clin. Hypertens. (Greenwich), 2012; 14: 284–292.
17. Dudkowski C., Karim A., Munsaka M. Effects of Food Intake on the Pharmacokinetics of Azilsartan Medoxomil and Chlorthalidone Alone and in Fixed-Dose Combination in Healthy Adults. Clin. Pharmacol. Drug Dev. 2016 Sep; 5 (5): 393–8.
18. Cushman W.C., Bakris G.L., White W.B., et al. Azilsartan medoxomil plus chlorthalidone reduces blood pressure more effectively than olmesartan plus hydrochlorothiazide in stage 2 systolic hypertension. Hypertension, 2012; 60: 310–318.
19. Neutel J.M., Cushman W.C., Lloyd E., Barger B., Handley A. Comparison of long-term safety of fixed-dose combinations azilsartan medoxomil/chlorthalidone vs olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide. J. Clin. Hypertens. 2017; 1–10. DOI: 10.1111/jch.13009.
20. Palmer B.F. Metabolic complications associated with use of diuretics. Semin. Nephrol. 2011; 31: 542–552.
21. Ernst M.E., Carter B.L., Zheng S., Grimm R.H.Jr. Meta-analysis of doseresponse characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. Am. J. Hypertens. 2010; 23: 440–446.
22. The SPRINT research group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N. Engl. J. Med. 2015; 373: 2103–2116.
23. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcome in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA, 2002; 288: 2981–2997.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Статья печатается при поддержке ООО «Такеда Украина».

UA/EDA/0917/0010

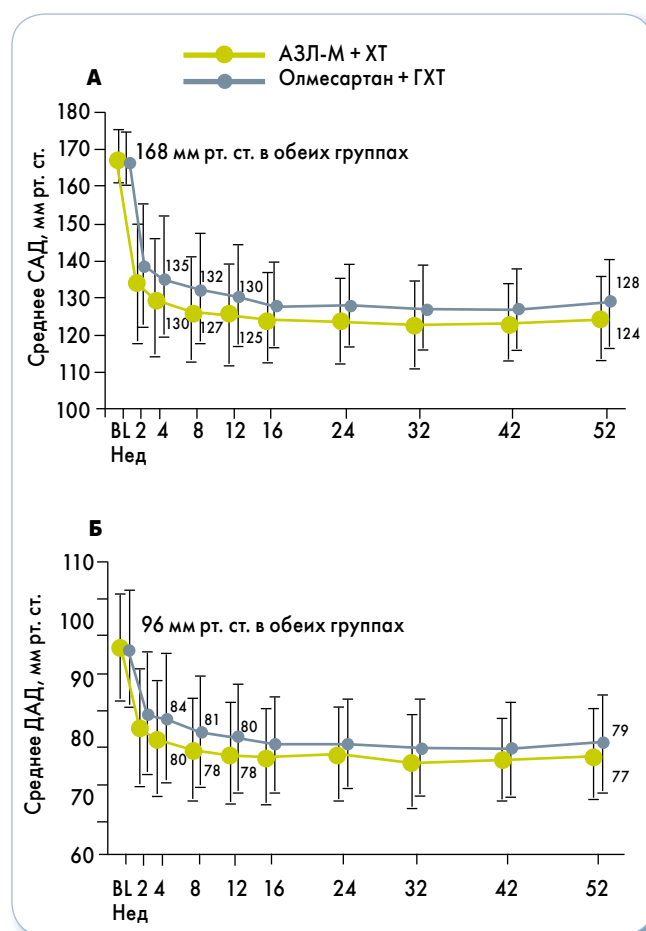


Рис. 2. Динамика САД (А) и ДАД (Б) на фоне терапии фиксированными комбинациями (средние ± стандартное отклонение)

Ю.А. Іванів, д. мед. н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Значення ехокардіографії в діагностичному пошуку джерела тромбоемболії

Продовження. Початок на стор. 43.

Інфарктоподібні електрокардіограми трапляються в разі пухлин міокарда (як первинних, так і метастатичних), а тому часом доводиться виконувати диференційну діагностику пухлини з тромбом у порожнині ЛШ. Варто пам'ятати, що первинні злоякісні пухлини серця (мезотеліома, ангіосаркома, фібросаркома, рабдоміосаркома) за своїм зародженням є інтрамуральними. Під час повторних ЕхоКГ-обстежень видно, що пухлина поширюється на перикард та/або порожнини серця. Проте для злоякісних пухлин міокарда зовсім не характерні емболічні ускладнення.

Водночас така доброякісна пухлина серця, як міксома, нерідко зумовлює тромбоемболії (рис. 4). Мало того, її першими клінічними проявами можуть бути тромбоемболічні ускладнення (Ф.М. Абдуева, 2013). Трансторакальна ЕхоКГ є високочутливим методом виявлення міксоми серця (Л.Ф. Коноплева, 2013).

Досить часто тромбоемболії стаються в пацієнтів із некомпактністю міокарда (М. Рері, 2010). Це вроджена аномалія, котру характеризує наявність множинних трабекулярних тяжів міокарда, що створюють вигляд губки (рис. 5). ЕхоКГ-ознаки некомпактності міокарда:

а) відсутність супутніх аномалій серця;

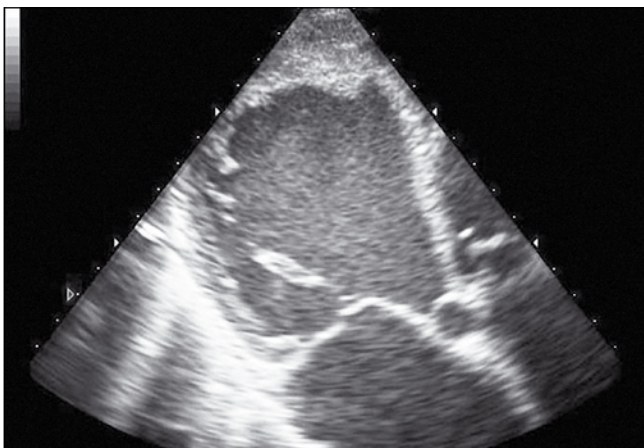


Рис. 3. Тромб на верхівці ЛШ у хворого з гострим ІМ, виявлений методом трансторакальної ЕхоКГ

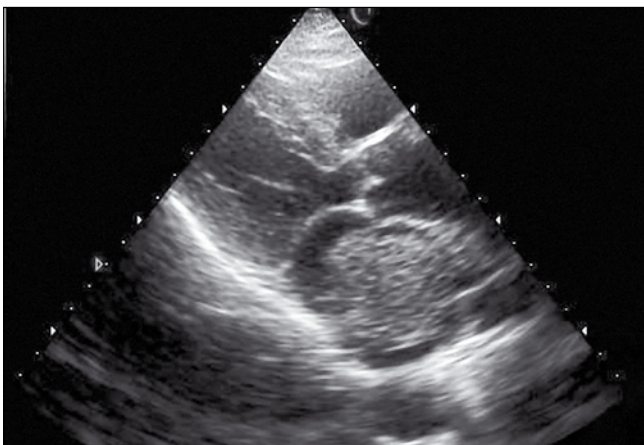


Рис. 4. Трансторакальна ЕхоКГ, парастернальний підхід, довга вісь ЛШ. Велика міксома в ЛП. Першим проявом хвороби в цієї 54-річної жінки було гостре порушення мозкового кровообігу



Рис. 5. Некомпактність міокарда ЛШ: «губчата» структура задньої стінки (вказує стрілка) й поперечно розміщені сухожильні хорди між стінками ЛШ

б) двошарова структура стінки ЛШ — некомпактний ендокардіальний шар і компактний епікардіальний шар, співвідношення між якими не менш ніж 2:1;

в) глибокі міжтрабекулярні шпари, в яких за допомогою кольорового доплерівського обстеження можна виявити кровоплин;

г) характерна локалізація некомпактності — середньобочкова стінка ЛШ, верхівка, середня ділянка нижньої стінки.

Тромбоемболічні ускладнення в осіб із некомпактністю міокарда розвиваються часом навіть на тлі синусового ритму й нормальної фракції викиду ЛШ. Під час ЕхоКГ треба уважно дивитися, чи часом дрібні тромби не виступають із міжтрабекулярних просторів у порожнину шлуночка (Р. Lancellotti, 2016).

Механічні клапанні протези серця також можуть бути причиною тромбоемболії. У пацієнтів із біопротезами клапанів ризик тромбоемболії є дуже низьким: навіть без прийому антикоагулянтів він не перевищує 2-4% на рік. Тоді як ризик тромбоемболії у пацієнтів із механічними протезами клапанів, навіть незважаючи на прийом антикоагулянтів, становить 3% на рік для мітрального клапана та 1,5% для аортального. Якщо в пацієнта з протезом клапана сталася тромбоемболія, необхідно виконати ретельне ЕхоКГ-обстеження з метою виключення тромбозу протеза. Для цього оцінюють рух замикального елемента клапана й визначають доплерівським методом градієнти тиску на протезі та площу отвору. Коли є хоча би найменші сумніви щодо дисфункції протезованого клапана, виконують черезстравохідне обстеження.

Інфекційний ендокардит — ще одна хвороба, що часто ускладнюється ішемічним інсультом, адже вегетації на клапанах серця схильні обриватися (В.М. Коваленко, 2015). Приблизно 65% емболічних епізодів при інфекційному ендокардиті залучають центральну нервову систему. Найчастіше це стається у випадках, коли збудником є *Staphylococcus aureus*. ЕхоКГ-характеристиками емболічних вегетаций визнано такі їх ознаки:

- великі (довжина ≥ 10 мм);
- свіжі (пухкі, слабо ехогенні);
- гіпермобільні;
- розміщені на мітральному клапані (частота тромбоемболічних ускладнень, спричинених вегетаціями з мітрального клапана, у 2,8 раза вища, ніж з аортального клапана).

Якщо результат трансторакальної ЕхоКГ на предмет виявлення клапанних вегетаций є сумнівним, виконують черезстравохідне обстеження, чутливість і специфічність якого $>95\%$ (С.М. Otto, 2013).

У разі, коли немає доказів наявності тромбу в лівій половині серця чи атероматозу аорти, а сталася артеріальна тромбоемболія, треба запідозрити, що вона є парадоксальною, тобто тромб походить із вен, але проник у ліві відділи серця через внутрішньосерцеве право-ліве сполучення (переважно відкрите овальне вікно). Такі пацієнти зазвичай мають тромбоз глибоких вен і досить часто одночасну тромбоемболію легеневої артерії.

У хворих, які дістали інсульт у віці до 55 років, маючи здорове серце, значно частіше виявляють відкрите (незарощене) овальне вікно (40%), аніж у загальній популяції (10%).

Треба мати на увазі, що незарощене овальне вікно має значення для виникнення парадоксальної тромбоемболії лише за наявності право-лівого скиду, тобто коли тиск у правому передсерді стає хоча би на кілька міліметрів ртутного стовпа вищим, аніж у ЛП (Ф.А. Флакскampf, 2013). Причини право-лівого скиду через незарощене овальне вікно такі:

- легенева гіпертензія;
- правшлуночкова недостатність із підвищеним кінцево-діастолічним тиском у правому шлуночку;
- позитивний тиск у кінці видиху при штучній вентиляції легень;
- легенева гіпертензія внаслідок гострої гіпоксії;
- ІМ правого шлуночка;

— подібні до проби Вальсальви ситуації («продування» закладених вух, сечовипускання чи дефекація з напруженням, чхання).

Частота інсультів, зумовлених парадоксальною емболією, доволі висока. Згідно з даними спеціально проведених досліджень приблизно 35-40% усіх інсультів є криптогенними (тобто без очевидного джерела емболії), а парадоксальна емболія через незарощене овальне вікно є причиною криптогенних інсультів у 20-30% випадків (М. Рері, 2010).

Тромби, котрі спричиняють парадоксальну тромбоемболію, найчастіше походять із глибоких вен нижніх кінцівок. У клінічній практиці тромбоз глибоких вен залишається нерозпізнаним у 50% випадків. Найчастіше він виникає після ортопедичних хірургічних процедур ($>50\%$ хворих) і після абдомінальних або торакальних операцій ($>20\%$ хворих).

Парадоксальна тромбоемболія проявляється мозковими (40%), периферичними артеріальними (50%), коронарними (8%), нирковими (1%) чи селезінковими (1%) ішеміями й інфарктами. Тромбоемболію легеневої артерії різного ступеня тяжкості одночасно виявляють у 85% випадків.

Для того щоб довести можливість парадоксальної тромбоемболії, необхідно переконатися, що через незарощене овальне вікно можливий скид крові з правого передсердя в ліве. Для цього виконують черезстравохідну ЕхоКГ із внутрішньовенним введенням бульбашкового контрасту. У цей час візуалізують міжпередсердну перегородку, ділянку овального вікна та ЛП. Пацієнта просять сильно покашляти чи потужитися (проба Вальсальви). Якщо протягом трьох циклів після заповнення правого передсердя бульбашковим контрастом з'являється хоча би 2-5 мікробульбашок у ЛП, то це доводить, що через неповністю

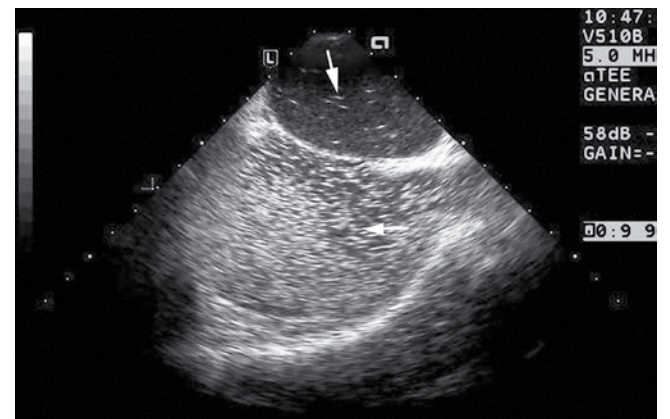


Рис. 6. Черезстравохідне обстеження хворого 32 років через 3 міс після криптогенного інсульту. Після внутрішньовенного введення бульбашкового контрасту видно інтенсивне заповнення ним правого передсердя (коротка товста стрілка), а також поява бульбашок у ЛП (довга тонка стрілка). Цим доведено, що в пацієнта овальне вікно незарощене, що могло зумовити парадоксальну тромбоемболію

зарощене овальне вікно може відбутися аномальний право-лівий скид крові (рис. 6).

Іноді у хворих із проявами системної артеріальної емболії та/або тромбоемболії легеневої артерії виявляють схоплений (ув'язнений) у овальному вікні тромб. Це стається, коли частина тромбу, що залетів у праве передсердя, проникла в овальне вікно й застрягла в ньому. Тоді під час ЕхоКГ із верхівкового чотирикамерного зображення видно, що по обидва боки міжпередсердної перегородки звисають і здійснюють коливальні рухи в такт фазам серцевого циклу дві частини одного й того самого довгастого тромбу, що є ніби зліпком просвіту вени, з якої він полетів у серце. Вільний кінець тромбу під час діастолі може залітати в шлуночок як з правого, так і з лівого боку. Така ситуація потребує негайного хірургічного втручання (Ф.А. Флакскampf, 2013).

Отже, ЕхоКГ-обстеження хворого, в якого сталася системна артеріальна емболія, може виявити в лівих відділах серця як сам тромб, від якого відірвався фрагмент, так і патологічний стан, при котрому є підвищена схильність до утворення тромбів у серці. Тому виявлені зміни потребують зіставлення з клінічною картиною й ретельного аналізу в кожному конкретному випадку.

Список літератури знаходиться в редакції.

Л.А. Міщенко, д. мед. н., ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Проблемні питання статинотерапії: кому призначати, який статин і в якій дозі?

Значущість статинотерапії для поліпшення прогнозу пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) неможливо переоцінити – саме ці препарати істотно знижують ризик інфаркту міокарда, мозкового інсульту та смерті. На сьогодні існують переконливі докази ефективності статинотерапії в запобіганні серцево-судинним катастрофам у ракурсі не тільки вторинної, а й первинної профілактики. Більше того, результати 20-річного спостереження пацієнтів, які брали участь у дослідженні WOSCOPS, показали, що статинотерапія протягом перших 5 років сприяє поліпшенню прогнозу в наступні 20 років: зменшенню рівня загальної смертності на 13% ($p=0.0007$), переважно за рахунок зменшення на 21% ($p=0.0004$) серцево-судинної смертності. Варто зауважити, що в цьому випробуванні статинотерапія застосовувалася з метою первинної профілактики серцево-судинних подій.

Сучасні підходи до призначення статинотерапії визначаються індивідуальним ризиком серцево-судинних ускладнень у пацієнта, а ніяк не рівнем загального холестерину. Такий підхід зумовлений тим, що ймовірність розвитку серцево-судинних катастроф зростає зі збільшенням кількості факторів ризику, а їх комбінація може зумовити неочікувано високий загальний ризик у пацієнта. Саме тому стратифікація загального серцево-судинного ризику (ССР) лежить в основі обрання тактики лікування – чим вищим є ризик, тим інтенсивнішим має бути лікування. Наразі актуальним є виявлення хворих із високим або дуже високим ризиком серцево-судинних ускладнень з метою інтенсифікації як немедикаментозної, так і медикаментозної терапії.

Рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з атеросклерозу (ЄТК/ЄТА) з лікування дисліпідемій (2016) для стратифікації ССР передбачають розподіл пацієнтів на дві категорії:

1. Пацієнтів, у яких діагностовано такі захворювання та стани, автоматично відносять до категорії високого чи дуже високого ССР:
 - документовані ССЗ (ішемічна хвороба серця – ІХС, інсульт, транзиторна ішемічна атака, захворювання периферичних артерій);
 - цукровий діабет (ЦД) 1 і 2 типів із мікроальбумінурією;
 - хронічна хвороба нирок (ХХН);
 - дуже високий рівень окремих факторів ризику (загальний холестерин ≥ 8 ммоль/л або рівень артеріального тиску (АТ) $\geq 180/110$ мм рт. ст.).

2. Усім іншим особам рекомендовано проводити стратифікацію ризику за шкалою SCORE.

Система SCORE оцінює 10-річний кумулятивний ризик розвитку першої фатальної атеросклеротичної події, а саме інфаркту міокарда, мозкового інсульту або іншого артеріального тромбозу, а також раптової кардіальної смерті. Ця система стратифікації ризику була розроблена на основі досліджень у європейській популяції та має окремі шкали для країн із низьким та високим ризиком (Україна належить до останньої категорії). Крім того, варто пам'ятати, що шкала SCORE рекомендована для стратифікації ризику в осіб >40 років без наявних ССЗ (ІХС, інсульт в анамнезі тощо), ЦД, ХХН або сімейної гіперхолестеринемії (як уже зазначалося, такі пацієнти автоматично відносяться до категорії високого чи дуже високого ризику).

Таким чином, з урахуванням наявних ССЗ або стратифікації ризику за шкалою SCORE розрізняють чотири категорії ризику: дуже високий, високий, помірний та низький (табл. 1).

Таблиця 1. Категорії ризику серцево-судинних ускладнень	
Ризик	
Дуже високий	Документовані ССЗ (ІХС, інсульт, транзиторна ішемічна атака, захворювання периферичних артерій) ЦД з ураженням органів-мішеней (мікроальбумінурія) чи з артеріальною гіпертензією та/або дисліпідемією та/або куріння Помірна чи тяжка ХХН (швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв $/1,73$ м ²) Сумарний ризик фатальних ССЗ за шкалою SCORE $\geq 10\%$
Високий	Дуже високий рівень окремих факторів ризику (сімейна дисліпідемія ≥ 8 ммоль/л або рівень АТ $\geq 180/110$ мм рт. ст.) Сумарний ризик фатальних ССЗ за шкалою SCORE $\geq 5\%$ і $<10\%$
Помірний	Сумарний ризик фатальних ССЗ за шкалою SCORE $\geq 1\%$ і $<5\%$
Низький	Сумарний ризик фатальних ССЗ за шкалою SCORE $<1\%$

Необхідність статинотерапії для конкретного пацієнта визначається індивідуальним ССР і рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). На відміну від попередніх рекомендацій ЄТК/ЄТА 2016 року пропонують розглядати призначення статинів пацієнтам із помірним та низьким загальним 10-річним ССР у разі неефективності модифікації способу життя щодо контролю ХС ЛПНЩ. Пацієнтам із низьким ризиком застосування статинотерапії розглядається при рівні ХС ЛПНЩ $\geq 4,9$ ммоль/л, із помірним – при ХС ЛПНЩ $\geq 2,6$ ммоль/л. Пацієнтам із високим або дуже високим ризиком статини призначають паралельно з модифікацією способу життя.

Крім питання застосування статинотерапії, категорія ризику пацієнта визначає також цільові рівні ХС ЛПНЩ за принципом «чим вищий ризик, тим нижчий цільовий рівень»:

- дуже високий ССР – ХС ЛПНЩ $<1,8$ ммоль/л;
- високий ССР – ХС ЛПНЩ $<2,6$ ммоль/л;
- помірний/низький ССР – ХС ЛПНЩ $<3,0$ ммоль/л.

Алгоритм, передбачений рекомендаціями ЄТК/ЄТА (2016), після стратифікації ССР і визначення цільового рівня ХС ЛПНЩ пропонує розрахувати відсоток зниження ХС ЛПНЩ задля досягнення мети й обрати статин і його дозу, що забезпечить необхідний ліпідознижуючий ефект.

На відміну від європейського, американський підхід [3] значно спрощує вибір статину та його дози. Він ґрунтується на принципі вибору інтенсивності статинотерапії, який розроблено на основі розрахунку необхідного в середньому зниження ХС ЛПНЩ у хворих із різними категоріями ССР та з урахуванням ліпідознижуючого потенціалу різних статинів (табл. 2). Ще однією перевагою такого підходу є можливість призначення терапії без визначення базового рівня ХС ЛПНЩ із подальшим контролем ефективності лікування.

Таблиця 2. Препарати вибору й дози статинів залежно від інтенсивності терапії (адаптовано з 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias) [4]		
Високоінтенсивна терапія	Помірно інтенсивна терапія	Низькоінтенсивна терапія
Зниження ХС ЛПНЩ на 50%	Зниження ХС ЛПНЩ на 30-50%	Зниження ХС ЛПНЩ менш ніж 30%
Розувастатин 20 (40) мг Аторвастатин 40-80 мг	Розувастатин (5) 10 мг Аторвастатин 10 (20) мг Симвастатин 20-40 мг	Симвастатин 10 мг

Відповідно до цих рекомендацій, високоінтенсивна статинотерапія показана всім хворим із документованими ССЗ (гострий коронарний синдром, ІХС, інфаркт міокарда в анамнезі, стабільна та нестабільна стенокардія, ревааскуляризація, інсульт, транзиторна ішемічна атака, захворювання периферичних артерій), пацієнтам ≤ 75 років, пацієнтам із ЦД і високим ССР, особам із рівнем ХС ЛПНЩ $\geq 4,9$ ммоль/л, тоді як помірно інтенсивна статинотерапія рекомендована як захід первинної профілактики ССЗ пацієнтам із високим ССР або хворим на ЦД із помірним ризиком.

Підсумовуючи, слід наголосити, що всі пацієнти дуже високого й високого ССР мають отримувати статини з метою вторинної або первинної профілактики ССЗ. Як правило, хворі дуже високого ризику потребують високоінтенсивної статинотерапії (розувастатин 20-40 мг/добу або аторвастатин 40-80 мг/добу), а пацієнти високого ризику – помірно інтенсивної терапії (розувастатин 5-10 мг/добу або аторвастатин 10-20 мг/добу чи симвастатин 20-40 мг/добу).

Незважаючи на сучасні міжнародні рекомендації та вітчизняні протоколи, які регламентують призначення статинів різним категоріям хворих, ситуація із застосуванням цих препаратів в Україні незадовільна. Про це свідчать як дані аптечних продажів, так і результати обсерваційних досліджень. Масштабне дослідження СИСТЕМА, яке проводилося в 11 областях України й охопило 2964 пацієнти з артеріальною гіпертензією (62% мали супутню ІХС, 22% – ЦД, 16% – ХХН <3 ст.), показало, що частота призначення статинів у цій когорті становила в середньому 39,5%. При цьому лише в 47% випадків статини було рекомендовано хворим на ІХС, а частота статинотерапії за наявності ЦД, ХХН, ССЗ та інсульту в анамнезі варіювала від 39,8 до 45,7%. Тобто більше половини пацієнтів дуже високого ССР узагалі не отримують препарати, які чинять чи не найбільший вплив на прогноз [5].

Для порівняння, за результатами дослідження EUROASPIRE IV, у країнах Європи 86% пацієнтів дуже високого ризику отримують статинотерапію, проте тільки 21% із них досягають ХС ЛПНЩ $<1,8$ ммоль/л [6]. У нашій країні ситуація ще гірша: за даними цього самого дослідження, лише 15% хворих дуже високого ризику досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ [7].

З одного боку, проблема полягає в низькій прихильності хворих до статинотерапії, котра зумовлена як факторами, безпосередньо пов'язаними з пацієнтом, так і системними чинниками (відсутність системи медичного страхування, самозабезпечення ліками тощо). Першим кроком для подолання наявних перешкод є запровадження урядової програми «Доступні ліки», в якій передбачено реімбурсацію вартості лише одного препарату з класу інгібіторів КоА-редуктази – симвастатину.

Проте, з другого боку, низький рівень ефективності статинотерапії зумовлений також лікарською інерцією та використанням переважно низьких і помірних доз статинів, що не дає змоги досягти



Л.А. Міщенко

цільового ліпідознижуючого ефекту. Особливо це стосується лікування пацієнтів дуже високого ССР, які потребують високоінтенсивної терапії статинами задля зниження ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$. У цій ситуації препаратами вибору є розувастатин або аторвастатин, оскільки саме ці статини в субмаксимальних та максимальних дозах можуть забезпечити $\geq 50\%$ ліпідознижуючий ефект (табл. 3).

Таблиця 3. Ефективність статинів у зниженні рівня ХС ЛПНЩ (адаптовано із сайту FDA)			
Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин	Зниження рівня ХС ЛПНЩ, %
–	–	10 мг	30
–	10 мг	20 мг	38
5 мг	20 мг	40 мг	41
10 мг	40 мг	80 мг	47
20 мг	80 мг	–	55
40 мг	–	–	63

Наочною ілюстрацією поліпшення ефективності статинотерапії у хворих на ІХС при використанні розувастатину є результати відкритого проспективного дослідження «Чисті судини» [8].

На етапі включення з 9317 пацієнтів з ІХС з усіх областей України більшість отримували аторвастатин (68,5%), переважно в дозі 20 мг (у 58,5% випадках); розувастатин використовували 19,4% хворих, як правило, у дозі 10 мг (74,8%); симвастатин – 12,1%. На тлі такого лікування лише в 10,4% учасників спостерігалось досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ ($<1,8$ ммоль/л), що ще раз засвідчує недостатню ефективність застосування низьких та середніх доз статинів у пацієнтів з ІХС. Призначення їм розувастатину (Клівас, Асіно Фарма-старт) у дозі 20 мг протягом місяця сприяло зниженню на 20,6% ($p<0,001$) рівня ХС ЛПНЩ та збільшенню до 68,3% кількості пацієнтів із цільовими значеннями ХС ЛПНЩ.

Доцільність застосування розувастатину в пацієнтів, які потребують істотного зниження концентрації ХС ЛПНЩ, зумовлена потужним ліпідознижуючим потенціалом засобу, а також хорошим профілем безпеки, про що переконливо свідчать результати програми GALAXY. Вона включила 28 досліджень за участю >67 тис. пацієнтів [9], у яких доведено не тільки високу ліпідознижуючу ефективність і прогнозомодифікуючу дію розувастатину, а й мінімальний ризик розвитку печінкових та м'язових побічних ефектів при тривалому (протягом 2-5 років у дослідженнях AURORA, CORONA, JUPITER) застосуванні.

Суттєвими перевагами в плані безпеки розувастатину є низька ліпофільність та практично повна відсутність взаємодії із системою цитохрому P450, за участю якого метаболізується значна кількість ліків, у тому числі й інші статини. Саме цей факт зумовлює низький ризик медикаментозних взаємодій при застосуванні розувастатину (на відміну від інших представників цього класу препаратів).

Так, саме з міркувань безпеки ще 2011 року FDA [10] рекомендувала обмежити максимальну дозу симвастатину до 40 мг/добу та переглянула дози симвастатину в разі сумісного використання з верапамілом і ділтіаземом (не перевищувати дозу 10 мг), а також з аміодароном, амлодипіном і ранолазином (не перевищувати дозу 20 мг). Усі ці обмеження зумовлені збільшенням ризику міопатій та рабдоміолізу при використанні симвастатину в дозі 80 мг і в комбінації з вищезазначеними препаратами.

Крім того, розувастатин ефективний у поліпшенні прогнозу пацієнтів не тільки високого, а й помірною ССР, що показано в дослідженнях JUPITER та HOPE-3 [11]. Так, у дослідженні HOPE-3 застосування 10 мг розувастатину сприяло зменшенню рівня ХС ЛПНЩ на 26,5%, що супроводжувалося зниженням частоти інфаркту міокарда на 35% ($p=0,02$) і мозкового інсульту на 30% ($p=0,02$) у пацієнтів без наявних ССЗ лише з двома факторами ССР.

На сьогодні статини є невід'ємним компонентом терапії пацієнтів високого та дуже високого ризику серцево-судинних ускладнень; їх призначення доцільно розглядати в осіб із помірним ризиком при неефективності немедикаментозного лікування. При виборі статину варто враховувати необхідний відсоток зниження ХС ЛПНЩ.

Список літератури знаходиться в редакції.

CLIV-PUB-072017-009



Кливас



Розувастатин 10 мг, 20 мг



- снижает уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности более эффективно, в сравнении с аторвастатином^{1*}
- терапевтический эффект уже с первой недели²
- доступнее благодаря социальной программе³

1. Jones P.H. et al. Am J Cardiol. 2003; 92: 152-160; Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial).

* В равных дозах.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата КЛИВАС.

3. Социальная программа — возможность приобретения упаковок №10 и №20 по специальной цене в рамках акций, проводимых совместно с дистрибьюторами ООО «Фарма Старт».

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата КЛИВАС. Состав. 1 таблетка содержит розувастатина кальция 10,4 мг или 20,8 мг (в пересчете на розувастатин 10 мг или 20 мг). **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Код АТХ С10АА07. **Фармакологические свойства.** Розувастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина. Розувастатин снижает уровень холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов (ТГ), увеличивает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). **Показания.** Лечение гиперхолестеринемии. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений. Лечение атеросклероза. **Побочные реакции (действия).** Обычно слабые и преходящие. Головная боль, головокружение, запор, тошнота, боль в животе, миалгия, астения. **Категория отпуска.** По рецепту. Р.С. №UA/12971/01/01, №UA/12971/01/02. **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 инструкциях по медицинскому применению препаратов. 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.

Лечение остеоартрита сегодня: на острые проблемы

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

Остеоартрит* (ОА) – одно из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, и количество исследований, посвященных изучению факторов риска и эффективных методов его лечения, с каждым годом увеличивается. Не стали исключением и 2016-2017 гг., на протяжении которых уделялось большое внимание как медикаментозным, так и немедикаментозным подходам к лечению ОА. Исследователи, получающие значимые для науки и клинической практики данные, стремятся ознакомить с ними ученых и практических врачей на ежегодном конгрессе Международного общества по изучению ОА (OARSI).



Последний конгресс OARSI состоялся 27-30 апреля в г. Лас-Вегас (США). Обзор результатов исследований, представленных на научных сессиях конгресса, сделал в ходе своего

доклада президент Украинской ассоциации остеопороза, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины, директор Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза, доктор медицинских наук, профессор Владислав Владимирович Поворознюк.

Профессор В.В. Поворознюк отметил, что в области эпидемиологии, диагностики и лечения ОА наибольшее внимание на протяжении 2016-2017 гг. уделялось ОА коленных и тазобедренных суставов. В области изучения эпидемиологии ОА коленных суставов следует отметить масштабное исследование CHARLS (2016), организованное китайскими учеными, которое включило 17 тыс. пациентов. В этом исследовании оценивали распространенность ОА в различных регионах Китая, а также влияние на его развитие пола, возраста, социоэкономического статуса и так далее. Установлено, что более чем 8% участников исследования предъявляли жалобы на боли в коленных суставах и обращались по этому поводу за медицинской помощью; при этом для сельской популяции по сравнению с городской характерна большая частота встречаемости ОА коленных суставов.

J.E. Collins и соавт. в мультицентровом исследовании изучали факторы риска и предикторы тотальной артропластики коленных суставов с использованием базы данных Osteoarthritis Initiative. Ежегодная частота тотального эндопротезирования коленных суставов в США, согласно полученным данным, составила 1,9%. Авторы обнаружили статистически достоверную зависимость риска проведения тотальной артропластики коленных суставов от пола и возраста. Так, риск проведения вмешательства оказался меньшим у мужчин по сравнению с женщинами, однако это было справедливо только для пациентов в возрасте <65 лет.

Еще одна важная проблема, которой уделяли внимание исследователи на протяжении последнего года, – увеличение сердечно-сосудистого риска у пациентов с ОА. S. Kluzek и соавт., проанализировав исходы в когорте пациентов с ОА (Chingford Cogort Study, 2016), пришли к выводу, что боль в коленных суставах или радиографически подтвержденный ОА данной локализации являются независимыми предикторами увеличения риска общей и сердечно-сосудистой смерти на протяжении 23 лет у женщин среднего возраста.

Повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов с ОА констатировали также N. Veronese и соавт. (2016). Данный вывод был сделан на основании анализа исходов в обсервационной когорте пациентов (Progetto Veneto Anziano Study). Установлено, что на протяжении четырех лет наблюдения риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых (>65 лет) пациентов с ОА умеренно увеличивался, особенно у женщин при поражении коленных и тазобедренных суставов.

По данным испанского регистра ОА, включившего более 100 тыс. случаев ОА коленного сустава, исследователи сделали вывод, что наличие ожирения способствует увеличению риска тотального эндопротезирования суставов, который прямо коррелирует с величиной индекса массы тела (K.M. Leyland et al., 2016). В другой работе сообщается о том, что лишний вес и ожирение ассоциируются с повышением риска развития ОА коленных, тазобедренных суставов и суставов кисти. При этом выраженность ожирения прямо коррелирует с риском развития ОА (C. Reyes et al., 2016).

Авторы статьи, опубликованной в журнале Arthritis Rheumatology (2017; 69: 335-342), сделали вывод, что пациенты с болью в коленных суставах имеют высокий риск возникновения боли в других участках, однако механизмы их вовлечения в патологический процесс четко не определены.

Что касается подходов к лечению и реабилитации пациентов с ОА, то следует отметить большое внимание исследователей к немедикаментозным методам. В зарубежной литературе наиболее часто встречаются публикации, в которых оценивали роль физических упражнений в лечении ОА. Если проанализировать количество данных, накопленных для различных лечебных и реабилитационных подходов при ОА,

то становится очевидным преобладание доказательных данных, свидетельствующих о высокой эффективности сочетания обучения пациента и физических упражнений. Наименьшее количество данных накоплено о физиотерапевтических методах в лечении ОА.

Так, De Rooij и соавт. сделали вывод, что лечебная физкультура эффективна при ОА коленных суставов и тяжелой коморбидной патологии и обеспечивает улучшение функционального состояния суставов. Результаты Кокрановского обзора 13 клинических исследований показали, что занятия в воде при ОА коленных/тазобедренных суставов обеспечивают улучшение состояния пациентов: снижается выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), повышаются дееспособность и качество жизни (Cochrane Database Syst. Rev., 2016; 3: CD005523). Интересные результаты получены в исследовании, в котором оценивали влияние снижения массы тела на симптомы ОА у 2 тыс. пациентов с ОА тазобедренных и коленных суставов, подвергавшихся бариатрическому хирургическому вмешательству. На протяжении периода наблюдения медиана снижения массы тела участников исследования составила 30% от исходного уровня. При этом более чем в 70% случаев наблюдали клинически значимое уменьшение выраженности болевого синдрома и улучшение функционального состояния суставов по шкале WOMAC (JAMA, 2016; 315 (13): 1362-1371).

В области медикаментозной терапии ОА продолжается изучение проблемы безопасности лекарственных средств, применяемых для лечения ОА. Актуальность проблемы определяется длительностью терапии заболевания: пациенты с ОА вынуждены многократно повторять курсы лечения обезболивающими, структурно-модифицирующими и другими препаратами, поэтому их профиль безопасности имеет не меньшее значение, чем эффективность. Особенное внимание уделяется нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), которые широко применяются для уменьшения выраженности воспаления и болевого синдрома при ОА. Среди последних исследований – работа E. Steven и соавт. (PRECISION) с участием 24 тыс. пациентов с ОА, в которой оценивали сердечно-сосудистую безопасность целекоксиба, напроксена и ибупрофена. Согласно полученным результатам целекоксиб в отношении

влияния на риск сердечно-сосудистых заболеваний оказался не хуже напроксена и ибупрофена и продемонстрировал меньшее влияние на функцию почек по сравнению с ибупрофеном и меньший риск развития гастроинтестинальных осложнений по сравнению с обоими НПВП. Статистически значимые отличия в эффективности препаратов отсутствовали.

В метаанализе эффективности НПВП в лечении ОА (74 исследования, 58 тыс. пациентов), результаты которого опубликованы в журнале Lancet (2016; 387 (10033): 2093-2105), отмечается высокая эффективность диклофенака и эторикоксиба в лечении ОА. Сделан вывод об отсутствии подтверждений эффективности парацетамола и о том, что диклофенак в дозе 150 мг/сут является наиболее эффективным НПВП среди доступных препаратов этой группы на сегодняшний день.

По данным Кокрановской библиотеки (в анализ включены результаты 39 исследований с участием >10 тыс. пациентов), топические формы НПВП в исследованиях с периодом наблюдения 6-12 нед продемонстрировали достоверную эффективность в устранении болевого синдрома при ОА (Cochrane Database Syst. Rev., 2016; 4: CD007400). Авторы публикаций на протяжении последнего года также сравнивают фармакоэкономическую эффективность различных препаратов в лечении ОА и, в частности, делают выводы о том, что лечение напроксеном или ибупрофеном является более эффективным и менее «затратным» по сравнению с опиоидами, целекоксибом, ацетоминифеном и инъекциями кортикостероидов. Использование же трамадола или его комбинации с опиоидами способствует отдалению сроков тотального эндопротезирования коленного сустава, однако увеличивает затраты на лечение и снижает качество жизни (Osteoarthritis Cartilage, 2016; 24: 409-418; J. Arthritis Care & Research, 2017; 69: 234-242).

В британском плацебо-контролируемом исследовании VIDEO изучали возможности влияния на течение ОА с помощью ежедневного приема витамина D в дозе 800 МО/сут. Однако данная терапия не влияла на частоту первичных исходов и на медианное значение ширины межсуставной щели; также в группе приема витамина D не было отмечено достоверного уменьшения выраженности боли по шкале WOMAC (Osteoarthritis Cartilage, 2016; 24: 1858-1866).

Авторы небольшого исследования, в котором сравнивали эффективность внутрисуставных инъекций глюкокортикоида триамцинолона и гиалуроновой кислоты, сообщают

*В Украине используется термин «остеоартроз».

о том, что триамцинолон (40 мг + 1% лидокаин) является более эффективным средством с коротким периодом уменьшения боли по шкалам ВАШ и WOMAC (J. Bone Joint Surgery, 2016; 98 (5): 885-892). Однако в другом исследовании внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты обеспечивали продление времени до выполнения тотального эндопротезирования коленных суставов на 1,6 года по сравнению с отсутствием такого лечения (J. Knee Surgery, 2016; 29 (7): 429-435).

Лектор сообщил, что на конгрессе OARSI в Лас-Вегасе были представлены результаты украинского исследования, в котором изучали эффективность и безопасность терапии ОА коленных суставов с использованием препарата амтолметин гуацил – АМГ (Найзилат, производство «Др. Реддис Лабораторис») (В.В. Поворознюк, Н.В. Григорьева, М.А. Быстрицкая и соавт., 2016). Авторы исследования ставили следующие задачи:

– оценить влияние АМГ в дозе 600 мг 2 р/сут на выраженность болевого синдрома у пациентов с ОА коленных суставов старших возрастных групп;

– сравнить эффективность АМГ в дозе 1200 мг/сут с таковой диклофенака натрия в дозе 100 мг/сут;

– оценить профиль безопасности препарата АМГ у пожилых пациентов с ОА.

Дизайн исследования предусматривал рандомизацию пациентов (средний возраст ≥ 60 лет) на две группы. Участники первой группы принимали АМГ в дозе 600 мг 2 р/сут. Во второй группе был назначен диклофенак натрия в дозе 50 мг 2 р/сут. Период наблюдения составил 30 дней; за этот период пациентов обследовали 4 раза – перед лечением, через 10 и 20 дней от начала терапии и в конце наблюдения.

В группе АМГ из 30 участников, включенных в исследование, двое самостоятельно прекратили лечение уже через 10 дней после его начала в связи с полным устранением болевого синдрома и нецелесообразностью (с точки зрения пациентов) дальнейшего приема НПВП. Побочных эффектов

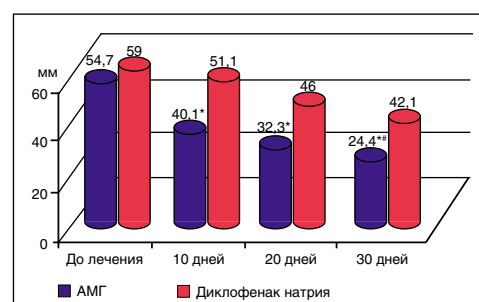


Рис. 1. Показатели подшкалы боли (WOMAC 1-5) на фоне терапии амтолметин гуацилом и диклофенаком натрия

Примечания. * $p < 0,05$, достоверные отличия по сравнению с показателем до лечения в первой группе; ** $p < 0,05$, достоверные отличия между группами.

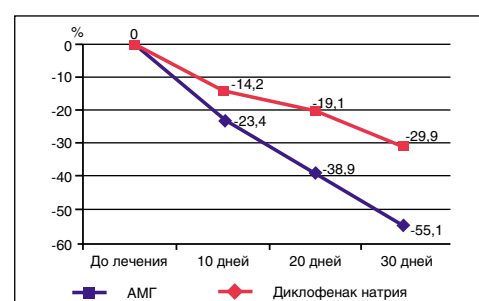


Рис. 2. Динамика выраженности болевого синдрома (WOMAC 1-5) на фоне терапии амтолметин гуацилом и диклофенаком натрия

в группе приема Найзилата не было зарегистрировано; при активном опросе пациенты также не предъявляли жалоб на наличие симптомов НПВП-гастропатии (тошноту, боль в эпигастрии, изжогу).

Пациенты с ОА, получавшие терапию АМГ, дали более высокую оценку эффективности лечения по шкале Ликерта по сравнению с группой диклофенака. В целом оценили лечение как эффективное 85% больных, принимавших АМГ (против 56% из группы диклофенака). Значительное улучшение состояния отметили 50% пациентов из группы АМГ и только 18% – из группы приема диклофенака.

Обследование пациентов с использованием специфических шкал также

продемонстрировало преимущество лечения АМГ (рис. 1, 2).

На основании результатов этого исследования были сделаны следующие выводы:

Найзилат является эффективным средством в лечении ОА коленных суставов; его применение способствует достоверному уменьшению боли и скованности, а также улучшению функций суставов.

Благоприятный профиль безопасности препарата Найзилат позволяет рассматривать его как средство выбора для лечения пациентов с ОА старших возрастных групп, а также имеющих высокий риск развития гастроинтестинальных осложнений.

Высокая эффективность и хорошая переносимость препарата Найзилат формируют высокую приверженность пациентов к лечению, обеспечивая в итоге лучшие результаты лечения.

Таким образом, во многих странах, в том числе и в Украине, ведется активный поиск эффективных и безопасных методов терапии ОА. Данные доказательной медицины постепенно формируют целостную картину, которая в недалеком будущем будет способствовать правильному выбору лечебной тактики при ОА в каждом конкретном случае.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



Dr.Reddy's

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

НАЙЗИЛАТ

АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ 600 МГ



РСР/УА/12159/01 Вид. 19.05.2017 № 543



Суглоби без болю, шлунок у спокої

Витяг з інструкції до медичного застосування

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить амтолметин гуацилу 600 мг;
Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні лікарські засоби.
Код АТС M01A.
Клінічні характеристики.

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до амтолметину, толметину; повне або неповне поєднання бронхіальної астми, рецидивуючого поліпозу носа або навіколоносових пазух і непереносимості ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних препаратів (в тому числі в анамнезі).

Побічні реакції.

З боку травної системи: завдяки гастропротекторним властивостям амтолметину гуацилу застосування препарату забезпечує мінімальний ризик проявів побічних реакцій у шлунково-кишковому тракті; рідко поширені – нудота, блювання, діарея, диспепсія та ін.

Передозування.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Діти. Протипоказано.

Термін придатності. 2 роки.

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

Упаковка. По 10 таблеток у блистері. По 1 блистеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

*За даними системи аптечного аудиту "Фармастандарт", що є аналітичним продуктом ВАТ "Проксима Рісерч" від 11 травня 2012 – серпень 2013 р. у сегменті АТС M01A.

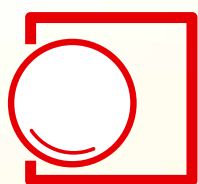
За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Реддіс Лабораторі», Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173. Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повною інформацією про лікарський засіб в інструкції до медичного застосування.

6/NC-16/08/17-RX1

КАЛЬЦІЙ-Д₃ НІКОМЕД ОСТЕОФОРТЕ

перші та єдині
жувальні таблетки¹,
які містять

1000 мг + **800 МО**
кальцію вітаміну Д₃



**1 ТАБЛЕТКА
НА ДОБУ**

- Поповнює нестачу кальцію та вітаміну Д²
- Знижує ризик переломів³
- Покращує дотримання призначеної терапії⁴



1. Morion Data Q3 2017 в Україні. 2. При дефіциті кальцію та вітаміну Д згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Кальцій-Д₃ Нікомед Остеофорте. 3. У пацієнтів старше 66 років при застосуванні комбінації кальцію 1000 мг та віт Д 400 МО згідно з дослідженням Larsen ER et al. Vitamin D and Calcium Supplementation Prevents Osteoporotic Fractures in Elderly Community Dwelling Residents: A Pragmatic Population-Based 3-Year Intervention Study. JBMR 2004;19(3):370-8. 4. Saini SD et al. Am J Manag Care 2009;15(6):e22-e33. **Фармакотерапевтична група.** Кальцій-Д₃ Нікомед Остеофорте: Мінеральні домішки. Кальцій, комбінації з вітаміном D та/або іншими препаратами. Код АТХ А12А Х. **Показання.** Кальцій-Д₃ Нікомед Остеофорте: профілактика та лікування дефіциту кальцію та вітаміну D у пацієнтів похилого віку. Додаткове застосування вітаміну D та кальцію як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів з ризиком розвитку дефіциту кальцію та вітаміну D. **Протипоказання.** Кальцій-Д₃ Нікомед Остеофорте: гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату; тяжкий ступінь ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73м²); захворювання та/або стани, пов'язані з гіперкальціємією та/або гіперкальціурією; сечокам'яна хвороба (нефролітиаз); гіпервітаміноз D. **Побічні реакції:** нечасто - гіперкальціємія, гіперкальціурія. Дуже рідко - молочно-лужний синдром, запор, диспепсія, метеоризм, нудота, болі у животі, діарея, свербіж, висипання, кропив'янка. Особливі групи пацієнтів: пацієнти з нирковою недостатністю – можливий ризик розвитку гіперфосфатемії, нефролітиазу та нефрокальцинозу. **Фармакологічні властивості:** Фармакодинаміка. Вітамін Д₃ збільшує всмоктування кальцію в кишечнику. Застосування кальцію та вітаміну Д₃ перешкоджає підвищенню рівня паратиреоїдного гормону (ПТГ), яке спричинене дефіцитом кальцію та призводить до підсилення кісткової резорбції (вимивання кальцію з кісток). Клінічне дослідження у госпіталізованих пацієнтів з дефіцитом вітаміну D показало, що щоденний прийом 2 таблеток кальцію по 500 мг та вітаміну D у дозі 400 МО протягом 6 місяців нормалізував рівень 25-гідроксильованого метаболіту вітаміну Д₃ і зменшував прояви вторинного гіперпаратиреозу та рівень лужних фосфатаз. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник:** Кальцій-Д₃ Нікомед Остеофорте: Такеда АС, Норвегія. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату, Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09. ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м.Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua. Дата друку: 28.08.2017. UA/CAL/0817/0002.



І.Ю. Головач, Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ

Новітні підходи до ведення пацієнтів із глюкокортикоїд-індукованим остеопорозом (за рекомендаціями Американської колегії ревматологів 2017 року)



І.Ю. Головач

Глюкокортикоїди (ГК) є єдиними лікарськими засобами, що поєднують у собі яскраві та швидкі протизапальні й імуносупресивні властивості, завдяки чому здатні чинити різнобічний вплив на імунопатологічні процеси при ревматичних захворюваннях і деяких інших станах [1, 4, 5, 7]. ГК широко використовують у лікуванні пацієнтів із хронічними неінфекційними запальними хворобами, зокрема астмою, хронічними захворюваннями легень, дифузними захворюваннями сполучної тканини, ревматоїдним артритом, саркоїдозом, запальними захворюваннями кишечника, нирок і в посттрансплантаційному періоді.

За оцінками науковців, близько 1% населення США отримує тривалу ГК-терапію [15]. У Великій Британії поширеність застосування ГК коливається від 0,5 до 1,7% у жінок старше 55 років [23]. У Нідерландах, за оцінками дослідників, понад 75 тисяч пацієнтів тривалий час приймають ГК, а 15 тисяч нових пацієнтів щорічно розпочинають ГК-терапію [18]. За даними багаторічного дослідження GLOW, у середньому 3,1% (від 2,7 до 4,6%) жінок віком ≥ 55 років приймають пероральні ГК. Потужний протизапальний та імуносупресивний ефекти цих препаратів зумовлюють доцільність їх застосування при численних патологічних станах, натомість широке клінічне використання ГК обмежено розвитком побічних ефектів, зокрема остеопорозу та пов'язаних із ним переломів кісток [7].

ГК-індукований остеопороз є найбільш частою й тяжкою формою вторинного остеопорозу й характеризується швидкою втратою кісткової маси та збільшенням ризику переломів уже в ранні терміни після початку ГК-терапії, що зумовлює необхідність первинної профілактики переломів у пацієнтів групи високого ризику [2]. ГК-індукований остеопороз – це метаболічне захворювання кісткової тканини, що розвивається при лікуванні ГК унаслідок їх негативного впливу на обидва процеси кісткового ремоделювання – остеобласт-опосередковане формування й остеокласт-опосередковану резорбцію кісткової тканини – з наступним розвитком переломів кісток [7]. ГК-індукований остеопороз викликає найбільше занепокоєння у лікарів і пацієнтів, оскільки спричиняє хронічний больовий синдром, інвалідність і втрату самостійності в повсякденному житті, нерідко призводить до летальних наслідків. З другого боку, остеопороз легше за інші побічні ефекти ГК діагностується й піддається проведенню профілактичних заходів [1, 4].

За період вивчення проблеми ГК-індукованого остеопорозу медичне товариство пройшло шлях від визнання існування цієї проблеми та її небезпеки для суспільства до розуміння складних механізмів розвитку вторинного остеопорозу й розроблення заходів зі своєчасної діагностики, профілактики, запобігання та лікування.

Більш ніж у 10% пацієнтів, які отримують довготривалу ГК-терапію, діагностують переломи кісток, а в 30-40% при рентгенологічному дослідженні виявляють хребцеві переломи [10]. Остеопоротичні переломи відбуваються в кожного п'ятого пацієнта, що отримує ГК-терапію впродовж 1 року, а через 5-10 років частка осіб із переломами сягає 50% [6].

У разі прийому ГК у щоденній дозі $\geq 7,5$ мг відносний ризик переломів шийки стегна становить 2,27 (95% довірчий інтервал від 1,94 до 2,66), а вертебральних переломів – 5,18 (4,25-6,31) порівняно

з пацієнтами, які отримували несистемну терапію ГК (інгаляційні, топічні, у вигляді назальних або очних крапель) [2]. Переломи кісток скелета мають різну локалізацію: хребці, проксимальні відділи стегнової кістки, кістки таза, передпліччя, ребра, діафізи трубчастих кісток. Найвищий ризик відзначають для переломів хребців, що, як правило, перебігають безсимптомно чи малосимптомно. Ризик переломів зростає в перші місяці застосування ГК, відповідно до збільшення дози та тривалості прийому [7]. Доведено, що навіть низькі дози ГК ($\leq 2,5$ мг у преднізолоновому еквіваленті) при тривалому використанні підвищують ризик переломів [22]. У 2003 році Т.Р. van Staa і співавт. [21] довів, що хоч би який показник мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) мали жінки до початку прийому ГК, після старту системної ГК-терапії ризик виникнення переломів, особливо хребцевих, істотно перевищує ризик у жінок, які не отримують системну терапію ГК. Звісно, ризик переломів також залежить від віку пацієнтів, статі й основного захворювання та його впливу на кістковий метаболізм. Добре відомо також, що після відміни ГК ризик переломів різко зменшується, хоча відносний ризик утримується на високому рівні ще до 2 років після припинення терапії ГК [14].

Попри те що ГК-індукований остеопороз має досить високий рівень поширеності, відносно невелика частка лікарів обізнана щодо потенційного ризику тривалої ГК-терапії [4, 7]. Відтак, невелика кількість пацієнтів отримують адекватну діагностичну оцінку стану кісткової тканини й профілактичну терапію. Цей дефіцит знань та інертність мислення лікарів багатьох спеціальностей необхідно подолати шляхом розроблення чітких рекомендацій щодо ведення пацієнтів із тривалим застосуванням ГК із приводу основного захворювання.

Американська колегія ревматологів (ACR) визначила проблему ГК-індукованого остеопорозу як одну з найважливіших для систем охорони здоров'я. Перші рекомендації щодо профілактики та лікування було опубліковано в 1996 році [9], надалі ACR оновила ці рекомендації у 2001 та 2010 роках [8, 17], оскільки з'явилися нові методи оцінки ризику переломів і нова інформація щодо факторів ризику та терапії. У 2017 році опубліковано нове керівництво з оцінки ризику розвитку ГК-індукованого остеопорозу, оцінки ризику переломів кісток і підходів до лікування [12].

Перші рекомендації ACR (1996) стосувалися пацієнтів, які вже почали тривалий прийом ГК [9]. У рекомендаціях було зазначено, що добова доза, яка потребувала б уваги лікаря, становить 7,5 мг (у перерахунку на преднізолон), тривалість прийому – понад 6 міс. У 2000 році з'явилися результати широкомасштабного когортного дослідження, які

продемонстрували збільшення ризику переломів кісток на тлі використання дози ГК < 5 мг/добу. Ці дослідження вказали передусім на відсутність «безпечних» доз ГК і необхідність лікувально-профілактичних заходів у всіх пацієнтів, яким проводиться тривала пероральна ГК-терапія чи планується її проведення.

Після перегляду рекомендацій ACR у 2001 році було знижено «порогову» добову дозу ГК до 5 мг, а також тривалість прийому ГК до 3 міс. Ризедронат і алендронат було рекомендовано як препарати першої лінії для профілактики й лікування ГК-індукованого остеопорозу в усіх жінок у постменопаузі та в чоловіків, яким розпочато тривалу системну терапію ГК у дозі > 5 мг/добу, або за умови низьких значень МЩКТ ($\leq -1,0$ SD за Т-критерієм) [8].

Згідно з останніми керівництвами [12] розвиток ГК-індукованого остеопорозу розглядається за умови застосування ГК у добовій дозі $\geq 2,5$ мг (у преднізолоновому еквіваленті) впродовж ≥ 3 міс. Саме ці пацієнти мають ризик розвитку остеопорозу. Для обрання найкращої стратегії профілактики й лікування запропоновано стратифікацію пацієнтів за ступенем ризику виникнення переломів. Ризик переломів оцінюють за підставі показника МЩКТ, історії переломів (власної та родинної) й дози ГК, яку застосовують (табл. 1). Із цією метою запропоновано використовувати інструмент FRAX (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/Tool.jsp>). На сьогодні створено україномовну версію FRAX [3]. Використовуючи цей інструмент, можна вирахувати ризик, пов'язаний із прийомом ГК, при цьому враховується доза 2,5-7,5 мг/добу (в еквіваленті преднізолону).

За допомогою FRAX у чоловіків старше 50 років та в жінок у постменопаузі можна провести оцінку 10-річної ймовірності виникнення основних остеопоротичних переломів (клінічно маніфестного перелому хребців, перелому дистального відділу передпліччя, проксимального відділу стегна чи плечової кістки) та окремо перелому проксимального відділу стегна. FRAX можна визначати як без урахування даних остеоденситометрії (наприклад, за відсутності доступу до денситометричного обладнання), так і з урахуванням результатів двофотонної рентгенівської денситометрії [4].

Для осіб, що отримують дозу преднізолону 7,5 мг/добу, ризик перелому, оцінений за допомогою FRAX, має бути збільшений на 15% для основних (великих) остеопоротичних переломів і на 20% для ризику переломів стегнової кістки [19]. Наприклад, якщо 10-річний ризик виникнення перелому стегна становить 2%, то за умови прийому ГК-терапії оцінка ризику має бути збільшена до 2,4%, якщо доза преднізолону становить 7,5 мг/добу. Отже, найнижчою небезпечною щодо розвитку ГК-індукованого остеопорозу дозою вважається 2,5 мг/добу (у преднізолоновому еквіваленті), а ризик переломів зростає при застосуванні дози $\geq 7,5$ мг/добу. Водночас FRAX враховує середні дози ГК і може недооцінювати ризик переломів у пацієнтів, що отримують високі та надвисокі дози ГК, і, навпаки, переоцінювати ризик переломів у пацієнтів, що отримують лікування нижчими дозами [4]. Під час розрахунку FRAX не враховується також тривалість прийому ГК, хіба що за тривалості прийому пероральних ГК < 3 міс у графі «Глюкокортикоїди» обирається відповідь «Ні».

Необхідно зазначити, що досі стратифікація ризиків при застосуванні ГК стосувалася тільки жінок і чоловіків старше

Таблиця 1. Стратифікація пацієнтів, які отримують ГК-терапію, за ризиком виникнення переломів

	Дорослі пацієнти віком ≥ 40 років	Дорослі пацієнти віком < 40 років
Високий ризик переломів	Попередній остеопоротичний перелом Т-індекс $\leq -2,5$ SD у ділянці стегна чи поперека в чоловіків ≥ 50 років та в постменопаузальних жінок FRAX (із поправкою на прийом ГК) 10-річний ризик виникнення великих остеопоротичних переломів $\geq 20\%$ FRAX (із поправкою на прийом ГК) 10-річний ризик виникнення переломів шийки стегна $\geq 3\%$	Попередній остеопоротичний перелом
Середній ризик переломів	FRAX (із поправкою на прийом ГК) 10-річний ризик виникнення великих остеопоротичних переломів 10-19% FRAX (із поправкою на прийом ГК) 10-річний ризик виникнення переломів шийки стегна > 1 і $< 3\%$	Z-індекс $< -3,0$ SD у ділянці стегна чи поперека або швидка втрата кісткової маси ($\geq 10\%$ у ділянці стегна чи поперекових хребців упродовж 1 року) Тривалий прийом ГК у дозі $\geq 7,5$ мг/добу впродовж ≥ 6 міс
Низький ризик переломів	FRAX (із поправкою на прийом ГК) 10-річний ризик виникнення великих остеопоротичних переломів $< 10\%$ FRAX (із поправкою на прийом ГК) 10-річний ризик виникнення переломів шийки стегна $\leq 1\%$	Жоден із вищезазначених факторів ризику, крім лікування ГК

І.Ю. Головач, Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ

Новітні підходи до ведення пацієнтів із глюкокортикоїд-індукованим остеопорозом (за рекомендаціями Американської колегії ревматологів 2017 року)

Продовження. Початок на стор. 53.

40 років; для пацієнтів молодше 40 років і дітей не було розроблено подібних критеріїв. Рекомендації ACR-2017 уперше запропонували критерії для визначення середнього й низького ризику розвитку остеопоротичних переломів у дорослих пацієнтів молодше 40 років. Це надзвичайно важливо для ревматологічних пацієнтів, оскільки дебют основних системних захворювань сполучної тканини відбувається саме в молодому віці, до 40-річного віку такі пацієнти підходять із тривалим анамнезом прийому ГК і власне зі значними втратами МЩКТ.

Рекомендації щодо оцінки та переоцінки ризиків перелому. В рекомендаціях ACR-2017 вказано, що всі рекомендації з оцінки та переоцінки ризиків переломів ґрунтуються на реальній клінічній практиці. Зазначено, що в разі старту ГК-терапії первинна оцінка ризику перелому має бути проведена якнайшвидше, принаймні в перші 6 міс після початку тривалої ГК-терапії (рис. 1). Ця оцінка має бути комплексною та включати клінічну оцінку ризику переломів. Так, рекомендовано проводити оцінку анамнезу зі з'ясуванням деталей прийому ГК (доза, тривалість, схема використання), оцінку падінь, переломів, слабкості та інших факторів ризику остеопорозу (недоїдання/мальабсорбція, значна втрата ваги чи низька маса тіла, гіпогонадізм, вторинний гіперпаратиреоз, захворювання щитоподібної залози, родина історія переломів, історія вживання алкоголю чи куріння та інші клінічні ситуації), а також фізикальний огляд із вимірюванням зросту й маси тіла, сили м'язів, пошук клінічних симптомів недиагностованого хребцевого перелому (наприклад, болючість спини, типова деформація, зменшення зросту, зменшення простору між нижніми ребрами та верхнім краєм крил таза тощо). Крім того, для дорослих віком до 40 років початковий абсолютний ризик переломів слід оцінювати з використанням FRAX з урахуванням доз ГК і тестування МЩКТ якомога швидше (до 6 міс від початку прийому ГК). Для пацієнтів старше 40 років визначення МЩКТ слід проводити також якомога швидше. Це стосується насамперед пацієнтів з анамнезом переломів або наявністю інших вагомих чинників остеопорозу, що вказані вище. Рекомендаціями чітко встановлено термін проведення первинної оцінки ризику переломів – до 6 міс або якомога швидше.

Повторну оцінку ризику переломів слід здійснювати в усіх пацієнтів кожні 12 міс за умови, якщо ГК-терапії триває (рис. 2). Для пацієнтів віком ≥ 40 років, які продовжують прийом ГК і не отримують протиостеопоротичних препаратів, окрім кальцію та вітаміну D, переоцінка ризику переломів за допомогою FRAX і визначення МЩКТ має виконуватися кожні 1-3 роки. Для пацієнтів, що отримують дуже високі дози ГК (≥ 30 мг/добу в преднізолоновому еквіваленті чи кумулятивну дозу 5 г у попередньому році) або мали в анамнезі остеопоротичні переломи, повторну оцінку необхідно проводити раніше зазначеного терміну. Тестування в цьому діапазоні років прийнятне лише для пацієнтів, що отримують більш низькі дози ГК без будь-яких інших чинників остеопорозу.

У пацієнтів віком ≥ 40 років, які продовжують ГК-терапію, а також отримують протиостеопоротичне лікування сумісно з препаратами кальцію та вітаміну D, визначення МЩКТ слід здійснювати кожні 2-3 роки. Насамперед це стосується пацієнтів, що отримують дуже високі дози ГК (≥ 30 мг/добу в преднізолоновому еквіваленті чи кумулятивну дозу 5 г у попередньому році), мають анамнез остеопоротичних переломів за останні 18 міс після початку лікування протиостеопоротичними препаратами, погану прихильність до лікування чи інші вагомні фактори ризику остеопорозу. Для пацієнтів, які завершили протиостеопоротичне лікування (отримували препарати для лікування остеопорозу в минулому, крім препаратів кальцію та вітаміну D), визначення МЩКТ слід проводити кожні 2-3 роки. Для пацієнтів, що отримують високі дози ГК, мають переломи в анамнезі чи інші фактори ризику остеопорозу, переоцінка має проводитися раніше, ніж у зазначені терміни.

Для пацієнтів віком < 40 років, які продовжують прийом ГК, перебувають у зоні середнього чи високого ризику переломів, при визначенні МЩКТ мають показник Z-індексу $< -3,0$ SD у ділянці стегна чи поперекової ділянки хребта, отримують дуже високі дози ГК і додатково мають інші фактори ризику остеопорозу, рекомендовано виконувати тестування з визначенням МЩКТ кожні 2-3 роки.

Рекомендації щодо лікування деталізовано та наочно представлено в таблиці 2.

Потрібно ще раз підкреслити, що оптимізацію споживання кальцію (1000-1200 мг/добу) й вітаміну D (600-800 МО/добу) сумісно з модифікацією способу життя настійливо рекомендують усім пацієнтам, яким планується тривала ГК-терапія незалежно від вихідного ризику переломів або показника МЩКТ. Для пацієнтів із низьким ризиком переломів цей захід може бути єдиним необхідним, для інших груп пацієнтів із більш високим ризиком переломів необхідно додавати пероральні бісфосфонати та інші протиостеопоротичні засоби. Пацієнтам слід підтримувати нормальний рівень вітаміну D у сироватці крові. Бажаний рівень 25(OH)D₃ у сироватці крові має бути не нижче 20 нг/мл (50 нмоль/л), оптимальний рівень – не нижче 30 нг/мл (75 нмоль/л). Добре відомо, що терапія ГК призводить до зниження кишкової й ниркової абсорбції кальцію, тому оптимізація прийому кальцію є вельми необхідним заходом. Прийом кальцію необхідно комбінувати з вітаміном D. Саме така комбінація більш дієва в запобіганні зниженню МЩКТ, аніж монотерапія цими препаратами [4].

Для дорослих пацієнтів віком ≥ 40 років (жінки без дітородного потенціалу та чоловіки), що мають підвищений ризик переломів, рекомендовано прийом пероральних бісфосфонатів (сильний рівень доказів для пацієнтів із високим ризиком переломів та умовна рекомендація при середньому ризику) (рис. 3). Для тих пацієнтів, кому не підходять пероральні бісфосфонати (наприклад, через супутні захворювання, переваги пацієнта, побоювання щодо недотримання режиму прийому), слід насамперед розглянути можливість використання внутрішньовенних бісфосфонатів, а вже потім інші альтернативні методи лікування (крім прийому кальцію та вітаміну D). Якщо лікування бісфосфонатами не є доцільним, треба використовувати терипаратид, аби крім

кальцію та вітаміну D пацієнт отримував додаткове лікування. У разі неможливості застосування пероральних і внутрішньовенних бісфосфонатів і терипаратиду рекомендовано деносумаб. У постменопаузальних жінок, яким не підходить жоден із перерахованих препаратів, слід застосовувати ралоксифен. Послідовність застосування препаратів визначали на підставі порівняння їх ефективності (зменшення переломів), токсичності й вартості. Утім, ці рекомендації мають умовний характер.

У дорослих віком до 40 років (рис. 3) з анамнезом остеопоротичних переломів або тих, хто продовжує лікування ГК (упродовж 6 міс у дозі $\geq 7,5$ мг/добу), у яких Z-індекс у ділянці стегна чи поперекових хребців $< -3,0$ SD або втрата кісткової тканини становить $\geq 10\%$ на рівні стегна чи поперекових хребців (оцінюється за допомогою двофотонної рентгенівської абсорбціометрії), слід використовувати пероральні бісфосфонати додатково до прийому кальцію та вітаміну D. Якщо застосування пероральних бісфосфонатів є неприйнятним для пацієнта, то вдаються до тієї самої послідовності

призначення альтернативних протиостеопоротичних препаратів, як і в дорослих пацієнтів віком від 40 років. Єдиним винятком є ралоксифен, що не використовують у чоловіків і в жінок у пременопаузі.

У жінок, які відповідають критеріям середнього та високого ризику переломів і перебувають у дітородному віці, але не планують вагітності протягом періоду лікування остеопорозу, використовують ефективні контрацептиви чи не є сексуально активними, слід застосовувати пероральні бісфосфонати, аби крім кальцію та вітаміну D пацієнт отримував додаткове лікування. Якщо лікування пероральними бісфосфонатами є недоцільним або неприйнятним, слід уводити терипаратид. Через відсутність даних про безпечність і потенційну шкоду для плода деносумабу та внутрішньовенних бісфосфонатів [13, 16, 20] цю терапію рекомендовано тільки жінкам із високим ризиком переломів. Водночас терапію деносумабом і внутрішньовенними бісфосфонатами слід розпочинати тільки після попередження пацієнтів щодо виникнення небезпеки для плода в разі незапланованої вагітності. На сьогодні недостатньо

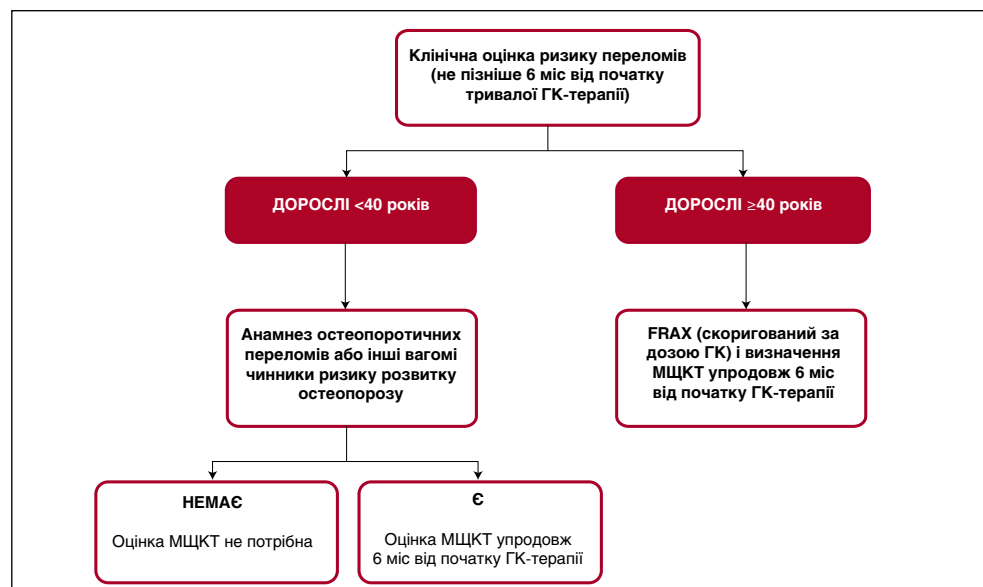


Рис. 1. Ініціальна (стартова) оцінка ризику виникнення переломів

Клінічна оцінка ризику переломів включає збирання анамнезу зі з'ясуванням деталей прийому ГК (доза, тривалість, схема використання), оцінку падінь, переломів, слабкості та інших факторів ризику остеопорозу (недоїдання, значна втрата ваги чи низька маса тіла, гіпогонадізм, вторинний гіперпаратиреоз, захворювання щитоподібної залози, родина історія переломів, історія вживання алкоголю чи куріння) та інші клінічні ситуації, а також фізикальний огляд із вимірюванням зросту й маси тіла, сили м'язів, пошук клінічних симптомів недиагностованого хребцевого перелому (наприклад, болючість спини, деформація, зменшення зросту, зменшення простору між нижніми ребрами та верхнім краєм крил таза тощо). Розрахунок ризику великих остеопоротичних переломів за допомогою інструменту FRAX слід збільшити в 1,15 раза, а ризик перелому стегна – в 1,2 раза, якщо доза преднізолону становить $> 7,5$ мг/добу.

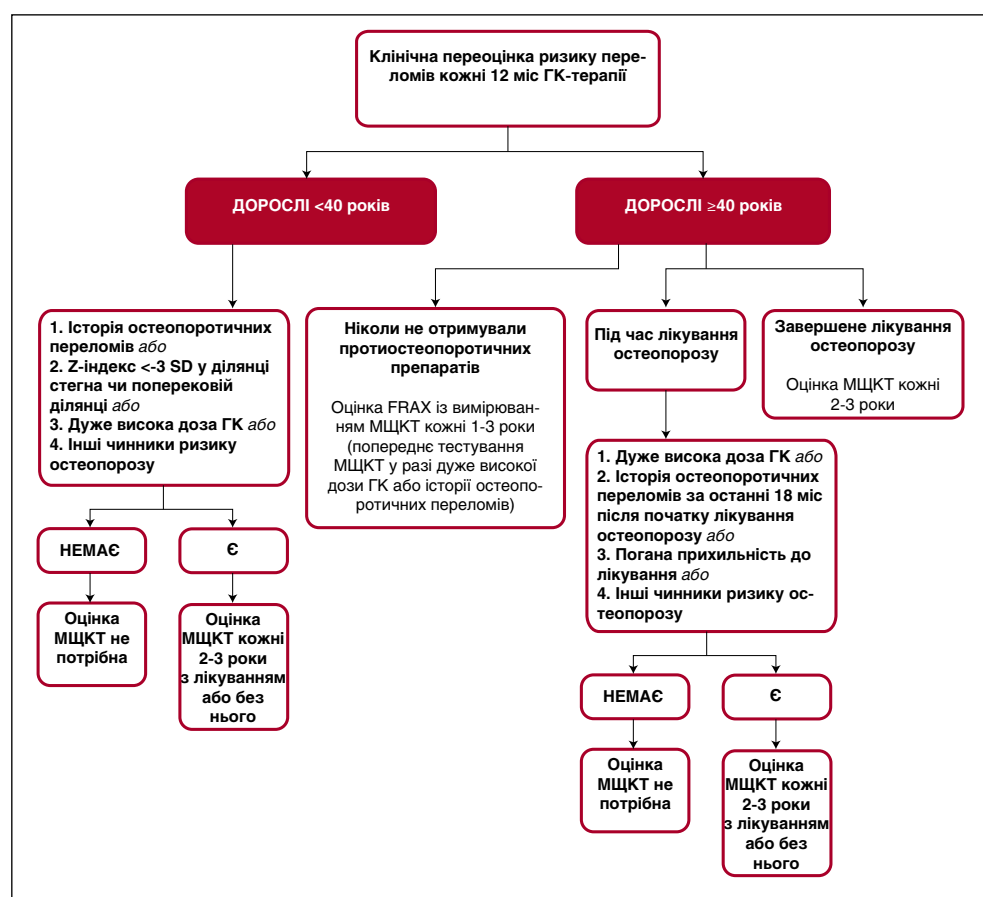


Рис. 2. Переоцінка ризику виникнення переломів

Рекомендовані дози кальцію та вітаміну D становлять 1000-1200 мг/добу та 600-800 МО/добу (при сироватковому рівні 20 нг/мл) відповідно. Модифікація способу життя передбачає збалансовану дієту, підтримання ваги в рекомендованому діапазоні, припинення куріння, регулярні тренування з навантаженням і опором, а також обмеження споживання алкоголю до 1-2 алкогольних напоїв на день. Дуже висока доза лікування ГК визначалася як лікування преднізолоном 30 мг/добу та сумарною дозою 5 г у попередньому році. Розрахунок ризику великих остеопоротичних переломів за допомогою інструменту FRAX слід збільшити в 1,15 раза, а ризик перелому стегна – в 1,2 раза, якщо доза преднізолону становить $> 7,5$ мг/добу.

даних про безпеку доступних протиостеопоротичних препаратів під час вагітності. Тому ці пропозиції не включають рекомендацій щодо профілактики чи лікування остеопорозу під час вагітності, крім раціонального застосування кальцію та вітаміну D.

Для дорослих пацієнтів віком ≥ 30 років, що отримують високодозове лікування ГК (стартова доза преднізолону ≥ 30 мг/добу чи кумулятивна річна доза 5 г), як стартовий препарат рекомендовано пероральні бісфосфонати. У разі недоцільності чи неприйнятності пероральних бісфосфонатів рекомендовано препарати другої лінії відповідно до вікових груп.

Рекомендації щодо подальшого лікування ГК-індукованого остеопорозу охоплюють різні клінічні ситуації: невідлого лікування, припинення прийому ГК у пацієнтів із різним рівнем ризиків перело-

мів (табл. 3). Так, для пацієнтів віком ≥ 40 років, які продовжують прийом ГК і у яких попереднє протиостеопоротичне лікування виявилось неефективним (поява нових переломів під час лікування чи швидка втрата кісткової маси), пропонується лікування лікарським засобом з іншим механізмом дії – терипаратидом або деносумабом. У цьому разі можна також розглянути можливість використання внутрішньовенних бісфосфонатів, якщо лікування вважається неефективним через погану абсорбцію чи погану прихильність до лікування. При цьому пацієнти мають продовжувати прийом препаратів кальцію та вітаміну D.

При середньому й високому ризику переломів і завершенні 5-річного періоду

Продовження на стор. 56.

Таблиця 2. Рекомендації щодо ініціального лікування для профілактики розвитку ГК-індукованого остеопорозу при тривалому лікуванні ГК
А. Усі дорослі пацієнти, що приймають ГК у дозі $\geq 2,5$ мг/добу протягом ≥ 3 міс
Оптимізація споживання кальцію (800-1000 мг/добу) та прийом вітаміну D (600-800 МО/добу), модифікація способу життя (збалансоване харчування, підтримання маси тіла в рекомендованому діапазоні, припинення куріння, регулярне тренування з навантаженням або опором, обмеження споживання алкоголю до 1-2 од./день) без будь-якого лікування чи з будь-яким лікуванням
Умовні рекомендації через непрямі докази щодо впливу модифікації способу життя на ризик переломів, низьку якість доказів стосовно впливу кальцію та вітаміну D на переломи у хворих, які приймають ГК, і непрямі докази на користь кальцію та вітаміну D щодо ризику переломів у загальній популяції населення з остеопорозом
Б. Дорослі віком ≥ 40 років із низьким ризиком переломів
Оптимізація споживання кальцію та вітаміну D і модифікація способу життя мають переваги над лікуванням бісфосфонатами, терипаратидом, деносумабом або ралоксифеном
Умовні рекомендації щодо кальцію та вітаміну D порівняно з пероральними бісфосфонатами, терипаратидом і деносумабом через низьку якість доказів щодо додаткової протипереломної переваги альтернативних методів лікування в цій групі пацієнтів, витрати й потенційну шкоду
Сильні рекомендації щодо кальцію та вітаміну D порівняно з внутрішньовенними бісфосфонатами та ралоксифеном через низьку якість доказів щодо додаткової антифрактурної переваги в цій групі та їх потенційну шкоду
В. Дорослі віком ≥ 40 років із середнім ризиком основних переломів
Лікування пероральними бісфосфонатами має переваги над окремим прийомом кальцію та вітаміну D
Лікування пероральними бісфосфонатами має переваги над внутрішньовенним уведенням бісфосфонатів, терипаратидом, деносумабом або ралоксифеном
Перевагу віддають пероральним бісфосфонатам завдяки їх безпечності, низькій вартості, доступності, відсутності доказів щодо переваги в антифрактурному ефекті інших лікарських препаратів
Г. Дорослі віком ≥ 40 років із високим ризиком основних переломів
Лікування пероральними бісфосфонатами має переваги над окремим прийомом кальцію та вітаміну D
Лікування пероральними бісфосфонатами має переваги над внутрішньовенним уведенням бісфосфонатів, терипаратидом, деносумабом або ралоксифеном
Перевагу віддають пероральним бісфосфонатам завдяки їх безпечності, низькій вартості, доступності, відсутності доказів щодо переваги в антифрактурному ефекті інших лікарських препаратів
Ґ. Дорослі віком < 40 років із низьким ризиком переломів
Оптимізація споживання кальцію та вітаміну D і зміна способу життя мають переваги над лікуванням бісфосфонатами, терипаратидом, деносумабом або ралоксифеном
Умовні рекомендації щодо кальцію та вітаміну D порівняно з пероральними бісфосфонатами, терипаратидом і деносумабом через низьку якість доказів щодо додаткової протипереломної переваги альтернативних методів лікування в цій групі пацієнтів, витрати й потенційну шкоду
Сильні рекомендації щодо кальцію та вітаміну D порівняно з внутрішньовенними бісфосфонатами та ралоксифеном через низьку якість доказів щодо додаткової антифрактурної переваги в цій групі та їх потенційну шкоду
Д. Дорослі віком < 40 років із середнім/високим ризиком переломів
Лікування пероральними бісфосфонатами має переваги над окремим прийомом кальцію та вітаміну D
Лікування пероральними бісфосфонатами має переваги над внутрішньовенними бісфосфонатами, терипаратидом, деносумабом або ралоксифеном
Перевагу віддають пероральним бісфосфонатам завдяки їх безпечності, низькій вартості, доступності, відсутності доказів щодо переваги в антифрактурному ефекті інших лікарських препаратів
Е. Жінки дітородного віку із середнім і високим ризиком переломів, які не планують вагітніти протягом періоду лікування остеопорозу та використовують ефективні контрацептиви чи не є сексуально активними
Лікування пероральними бісфосфонатами має переваги над окремим прийомом кальцію та вітаміну D, терипаратидом, внутрішньовенним уведенням бісфосфонатів або деносумабом
Перевагу віддають пероральним бісфосфонатам завдяки їх безпечності, низькій вартості, доступності, відсутності доказів щодо переваги в антифрактурному ефекті інших лікарських препаратів
Є. Дорослі віком ≥ 30 років, що отримують дуже високі дози ГК (початкова доза преднізолону ≥ 30 мг/добу та кумулятивна доза > 5 г на рік)
Лікування пероральними бісфосфонатами має переваги над окремим застосуванням кальцію та вітаміну D
Лікування пероральними бісфосфонатами має переваги над внутрішньовенним уведенням бісфосфонатів, терипаратидом або деносумабом
Перевагу віддають пероральним бісфосфонатам завдяки їх безпечності, низькій вартості, доступності, відсутності доказів щодо переваги в антифрактурному ефекті інших лікарських препаратів
Якщо лікування бісфосфонатами не є доцільним, альтернативні методи лікування вказуються за віком (≥ 40 і < 40 років)
Ж. Дорослі з трансплантацією органів, швидкістю клубочкової фільтрації ≥ 30 мл/хв, а також за відсутності ознак метаболічного захворювання кісток, які продовжують лікування ГК
Лікування проводять відповідно до вікових категорій дорослих пацієнтів без трансплантації з цими додатковими рекомендаціями: <ul style="list-style-type: none">• оцінку експертом наявності метаболічного захворювання кістки рекомендовано для всіх пацієнтів із трансплантацією нирок;• рекомендація щодо лікування деносумабом має обмеження через недостатність адекватних даних про безпечність щодо інфекцій у дорослих, які багато разів отримували лікування імундепресантами
Умовний рівень рекомендацій через низьку якість доказів щодо ефективності антифрактурного ефекту в пацієнтів із трансплантацією органів і відносних переваг та шкоди альтернативних методів лікування в цій популяції

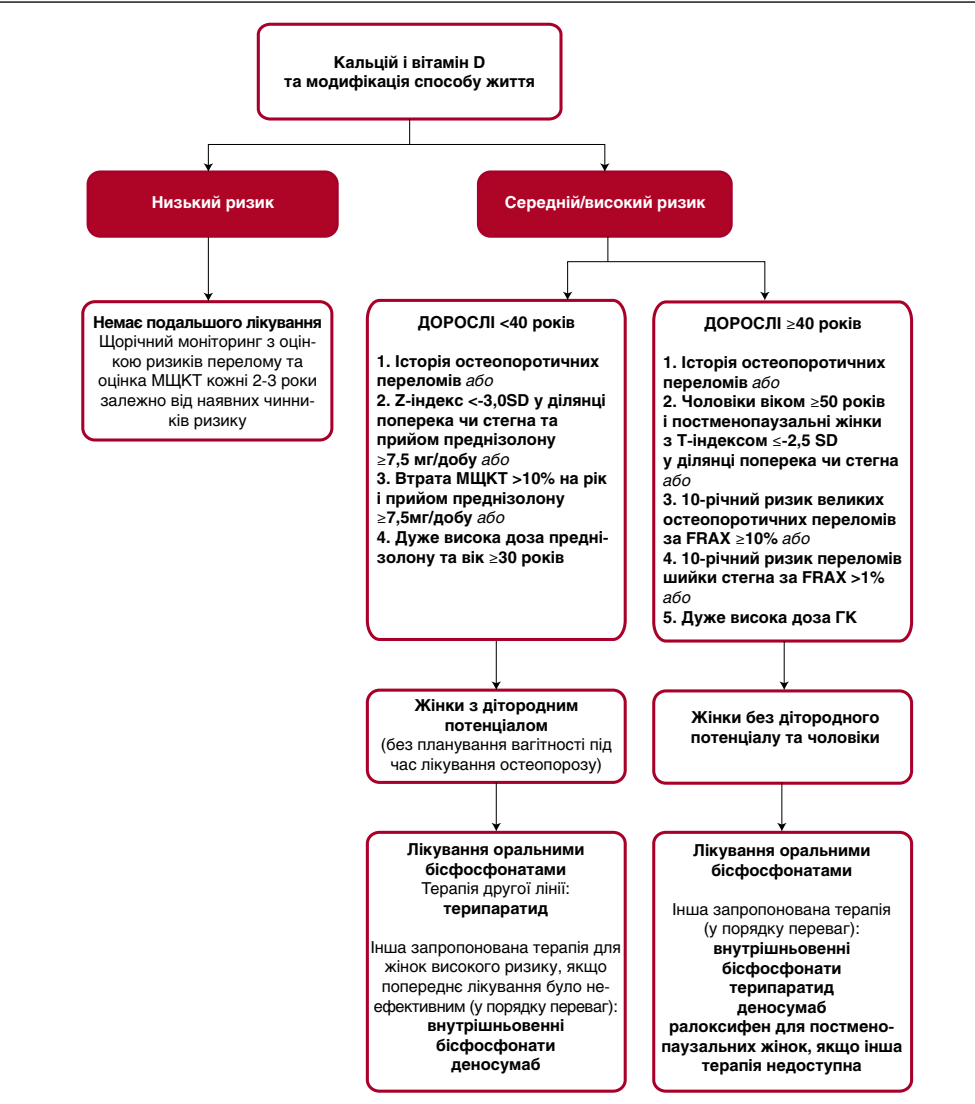


Рис. 3. Стартове фармакологічне лікування для дорослих
Рекомендовані дози кальцію та вітаміну D становлять 1000-1200 мг/добу та 600-800 МО/добу (при сироватковому рівні 20 нг/мл) відповідно. Модифікація способу життя передбачає збалансовану дієту, підтримання ваги в рекомендованому діапазоні, припинення куріння, регулярні тренування з навантаженням і опором, а також обмеження споживання алкоголю до 1-2 алкогольних напоїв на день. Дуже висока доза лікування ГК визначалась як лікування преднізолоном 30 мг/добу та сумарною дозою 5 г у попередньому році. Розрахунок ризику великих остеопоротичних переломів за допомогою інструменту FRAX слід збільшити в 1,15 раза, а ризик перелому стегна – в 1,2 раза, якщо доза преднізолону становить $> 7,5$ мг/добу.

Таблиця 3. Рекомендації щодо подальшого лікування для профілактики розвитку ГК-індукованого остеопорозу
А. Дорослі віком ≥ 40 років, що продовжують лікування ГК, в яких відбулися переломи після ≥ 18 міс лікування пероральними бісфосфонатами або які зазнали значної втрати МЩКТ ($\geq 10\%$ на рік)
Лікування іншим класом протиостеопоротичних препаратів (терипаратид або деносумаб; або розглянути внутрішньовенні бісфосфонати, якщо лікування вважається неефективним через погану абсорбцію чи погану прихильність до лікування) з кальцієм і вітаміном D має переваги над окремим застосуванням кальцію та вітаміну D або над кальцієм і вітаміном D і тривалим пероральним прийомом бісфосфонату
Умовні рекомендації через дуже низьку якість доказів, яка не дає змоги порівняти переваги та шкоду різних варіантів лікування в цій клінічній ситуації
Б. Дорослі віком ≥ 40 років, які пройшли 5-річне лікування пероральним бісфосфонатом, продовжують лікування ГК і мають підвищений ризик переломів – середній і високий
Продовження активного лікування (пероральний бісфосфонат > 5 років або перехід на внутрішньовенний бісфосфонат у разі поганої абсорбції чи низької прихильності до прийому препарату) має переваги над окремим застосуванням кальцію та вітаміну D
Умовні рекомендації з огляду на дуже низьку якість даних про переваги та шкоду в пацієнтів, які отримували ГК, але якісні дані в загальній літературі щодо лікування остеопорозу про переваги та шкоду постійного лікування пероральними бісфосфонатами протягом останніх 5 років для людей із високим ризиком перелому
В. Дорослі віком ≥ 40 років, які отримують ліки проти остеопорозу, крім кальцію та вітаміну D, які припинили лікування ГК і мають низький ризик переломів
Припинити протиостеопоротичне лікування. Продовження прийому кальцію та вітаміну D має переваги над продовженням протиостеопоротичного лікування
Умовні рекомендації, зроблені експертним консенсусом, через недостатню кількість і низьку якість доказів
Г. Дорослі віком ≥ 40 років, які отримують ліки проти остеопорозу, крім кальцію та вітаміну D, які припинили лікування ГК і мають середній і високий ризик переломів
Завершення лікування лікарським засобом проти остеопорозу після припинення застосування ГК має переваги над продовженням використання протиостеопоротичних засобів
Сильна рекомендація для пацієнтів із високим ризиком на підставі консенсусу експертів, у якому зазначено, що пацієнтам, котрі мають високий ризик, слід продовжувати лікування остеопорозу, крім прийому кальцію та вітаміну D
Умовні рекомендації для пацієнтів із середнім ризиком через зниження ризику переломів порівняно з можливою шкодою

І.Ю. Головач, Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ

Новітні підходи до ведення пацієнтів із глюкокортикоїд-індукованим остеопорозом (за рекомендаціями Американської колегії ревматологів 2017 року)

Продовження. Початок на стор. 53.

лікування пероральними бісфосфонатами в разі тривалого прийому ГК рекомендовано продовжити активне протиостеопоротичне лікування, крім застосування кальцію та вітаміну D. Рекомендована терапія передбачає продовження використання перорального бісфосфонату чи перехід на внутрішньовенні бісфосфонати (у разі доведеної поганої абсорбції чи низької прихильності до лікування) або препарати з іншим механізмом дії — терипаратид або деносумаб. Вибір препарату залежить від початкової реакції на бісфосфонати (динаміка змін МЩКТ, поява нових переломів) та рідкісних побічних ефектів, зокрема некрозу щелепи й атипових переломів стегнової кістки, частота яких може зростати при збільшенні тривалості антирезорбтивної терапії.

Тактика протиостеопоротичного лікування при припиненні ГК-терапії має ґрунтуватися на оцінці ризиків переломів. При низькому ризику переломів рекомендовано припинення активного лікування остеопорозу, крім застосування кальцію та вітаміну D. В іншому разі протиостеопоротичне лікування має бути продовжено доти, доки ризик переломів оцінюватиметься як низький. Продовження лікування остеопорозу при високому ризику є сильною рекомендацією, всі інші мають умовний характер.

Ці рекомендації розраховані на звичайних пацієнтів, які тривалий час приймають ГК. Вони не можуть бути поширені на пацієнтів, що мають численні фактори ризику або фінансові чи соціальні бар'єри для адекватного лікування та діагностики.

Існують певні побоювання потенційної шкоди тривалого прийому кальцію та вітаміну D щодо серцево-судинних ризиків [11]. Однак оптимізація споживання кальцію є надзвичайно важливою в пацієнтів, які приймають ГК, зважаючи на підвищену екскрецію кальцію із сечею при використанні ГК. Із цієї причини рекомендації не раз акцентують на оптимізації споживання кальцію. Одночасно наголошують на необхідності якісних досліджень для встановлення переваг або шкоди тривалого застосування кальцію та вітаміну D у пацієнтів, які тривало приймають ГК.

Отже, ГК-індукований остеопороз є серйозною проблемою для пацієнтів, які тривалий час приймають ГК. Проблема ГК-індукованого остеопорозу є також спільною для лікарів багатьох спеціальностей, оскільки тривалу ГК-терапію пацієнти отримують при різних захворюваннях. За останні 20 років наші знання про епідеміологію та патофізіологію цього захворювання істотно розширилися, з'явилися препарати з доведеною ефективністю для його профілактики та лікування. Проте значна кількість досліджень свідчить про серйозні недоліки в організації допомоги пацієнтам із ГК-індукованим остеопорозом. Новітні рекомендації з менеджменту ГК-індукованого остеопорозу ґрунтуються на стратифікації ризику переломів, тестуванні МЩКТ, оцінюванні дози ГК, яку приймають пацієнти. Чітка структура рекомендацій і врахування різних клінічних ситуацій полегшать розуміння ведення таких пацієнтів і підвищать прихильність лікарів до їх виконання. Вони

покликані поліпшити розуміння проблеми ГК-індукованого остеопорозу й удосконалити методи лікування та профілактики цього захворювання.

Література

1. Головач І.Ю. Глюкокортикоїд-індукований остеопороз: етапи розвитку вчення в Україні та сучасний стан проблеми // Боль. Суставы. Позвоночник, 2011; 3 (3): 47-53.
2. Головач І.Ю. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз: исторические аспекты и современные подходы к профилактике и лечению // Фарматека, 2015; S4: 50-55.
3. Григор'єва Н.В., Поворознюк В.В. Показники 10-річного ризику основних остеопоротичних переломів та переломів стегнової кістки, визначені за допомогою української версії FRAX, у жінок із переломами тіл хребців // Боль. Суставы. Позвоночник, 2017; 7 (1): 16-23.
4. Лесняк О.М., Баранова І.А., Торопцова Н.В. Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин старше 18 лет. Методические рекомендации. — Ярославль: ИПК «Литера», 2013. — 48 с.
5. Насонов Л.Е. Глюкокортикоиды: 50 лет применения в ревматологии. // Тер. архив, 1999; 5: 5-9.
6. Остеопороз: руководство для врачей. Под ред. О.М. Лесняк. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 464 с.
7. Поворознюк В.В., Нейко Є.М., Головач І.Ю. Глюкокортикоїд-індукований остеопороз. Монографія. — К.: ТМК, 2000. — 208 с.
8. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. Arthritis Rheum. 2001; 44: 1496-503.
9. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Rheum. 1996; 39: 1791-1801.
10. Angeli A., Guglielmi G., Dovio A., et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. Bone, 2006; 39: 253-259.
11. Bolland M.J., Grey A., Avenell A., Gamble G.D., Reid I.R. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. BMJ, 2011; 342: d2040.
12. Buckley L., Guyatt G., Fink H.A., et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Rheum. 2017. doi: 10.1002/art.40137.
13. Bussiere J.L., Pyrah I., Boyce R., et al. Reproductive toxicity of denosumab in cynomolgus monkeys. Reprod. Toxicol. 2013; 42: 27-40.
14. Dore R.K. How to prevent glucocorticoid-induced osteoporosis. Cleve. Clin. J. Med. 2010; 77 (8): 529-536.
15. Fardet L., Petersen I., Nazareth I. Monitoring of patients on long-term glucocorticoid therapy: a population-based cohort study. Medicine (Baltimore), 2015; 94: e647.
16. Green S.B., Pappas A.L. Effects of maternal bisphosphonate use on fetal and neonatal outcomes. Am. J. Health Syst. Pharm. 2014; 71: 2029-2036.
17. Grossman J.M., Gordon R., Ranganath V.K., et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Rheum. 2010; 62: 1515-1526.
18. Heerdink E.R. Clustering of drug use in the elderly. — Thesis, Utrecht University, The Netherlands, 1995.
19. Kanis J.A., Johansson H., Oden A., McCloskey E.V. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. Osteoporos Int. 2011; 22: 809-16.
20. Stathopoulos I.P., Liakou C.G., Katsalira A., et al. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. Hormones (Athens), 2011; 10: 280-291.
21. van Staa T.P., Laan R.F., Barton I.P., Cohen S., Reid D.M., Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. Arthritis Rheum. 2003; 48: 3224-3229.
22. van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenhaim L., et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J. Bone Miner Res., 2000; 15 (6): 993-1000.
23. Walsh L.J., Wong C.A., Pringle M., Tattersfield A.E. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. BMJ, 1996; 313: 344-346.

Передилала з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укріплення»!
За передплатними індексами:

Здоров'я України

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

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»

86683

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

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

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день

Діагностика і лічення легочної гіпертензії в Україні: лег тронулся?

В нашому тематическому випуску ми періодически публікуємо статті, посвященні проблемі легочної гіпертензії (ЛГ) в Україні – проблемі, котра уже вышла из разряда неразрешимых в развитых странах, где пациенты обеспечены необходимыми препаратами и где успешно развивается трансплантология. К сожалению, в нашем государстве диагноз «Идиопатическая легочная гипертензия» для многих пациентов еще и сегодня звучит как приговор. Высокая стоимость медикаментозной терапии и ее недоступность для многих пациентов в связи с отсутствием системы государственного медицинского страхования, отсутствие законодательной базы для осуществления трансплантаций легких и комплекса «сердце-легкие» не оставляют шанса молодым, полным желания жить людям.

И тем не менее, когда происходят первые шаги, пусть даже не решающие проблему кардинально, у нас есть повод сказать, что не все так плохо в наших пределах.



В предыдущей публикации мы сообщали о том, что в Украине запланировано производство спреевой формы селективного ингибитора цГМФ-специфической фосфодиэстеразы-5 силденафила. Силденафил включен в европейские рекомендации и украинский протокол по лечению ЛГ и является наиболее известным и доступным специфическим средством для лечения данного заболевания в Украине. Важную роль в решении

этого вопроса сыграли сотрудники Украинского экспертно-консультативного центра ЛГ для взрослых, созданного на базе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины и, в частности, — **руководитель этого центра и отдела симптоматических артериальных гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко.** К профессору Ю.Н. Сиренко мы обратились с вопросом, насколько удалось продвинуться на пути к обеспечению украинских пациентов с ЛГ доступным и удобным в использовании препаратом.

Юрий Николаевич, можем ли мы уже говорить, что «лед тронулся» и украинские пациенты скоро смогут приобретать в аптеках отечественный силденафил для лечения ЛГ?

— Действительно, дело сдвинулось с мертвой точки и украинская компания «Микрохим» в настоящее время проводит регистрацию силденафила в таблетированной и спреевой формах по показанию «лечение ЛГ». Компания уже выпускает первый в Украине спреевый силденафил с улучшенными фармакотерапевтическими характеристиками для лечения эректильной дисфункции, одна доза которого содержит 12,5 мг силденафила цитрата. Препарат, предназначенный для лечения ЛГ, будет обеспечивать доставку 10 мг силденафила за одно впрыскивание; таким образом, два впрыскивания обеспечат дозу, показанную при этом заболевании, — 20 мг. Для наших пациентов это означает возможность значительного удешевления терапии и удобный прием препарата, к тому же спреевая форма имеет ряд преимуществ: быстрое начало действия, отсутствие влияния приема пищи на выраженность и быстроту наступления эффекта, более высокая системная экспозиция препарата, снижение риска развития побочных эффектов, отсутствие необходимости запивать препарат водой.

Для специалистов, которые назначают лечение пациентам с ЛГ, появление доступного украинского силденафила с дозировкой 20 мг — это возможность применять препарат в рекомендованной дозе, а не инструктировать пациента, как разделить таблетку, предназначенную для лечения совершенно другого состояния. Теперь не будет необходимости брать на себя ответственность и назначать силденафил off label в несоответствующей дозировке, потому что таблетки силденафила по 50 и 100 мг невозможно самостоятельно разделить на части по 20 мг. Пациенты смогут приобретать действительно качественный, с доказанной биоэквивалентностью, прошедший регистрацию в соответствии с показанием препарат и не окажутся, как это было ранее, перед дилеммой — потратить порядка 30 тыс. грн в месяц на

брендовый силденафил с нужной дозировкой или купить «с рук» препарат, качество которого весьма сомнительно.

В настоящее время спреевую форму силденафила компании «Микрохим», предназначенного для лечения ЛГ, мы назначили 30 пациентам, которые не получают лечение по программе государственного обеспечения и не могут приобрести брендовый или генерический препарат (стоимость терапии генериками составляет порядка 1,5 тыс. грн в месяц, и это ощутимо для больных, многие из которых не работают). Планируется провести ретроспективный анализ в реальной практике и объективно оценить через 3 и 6 мес приема препарата функциональное состояние, клиническую динамику, побочные эффекты и прочие показатели у пациентов. Первый визит больных запланирован на сентябрь, а пока можно констатировать хорошую переносимость препарата и его благоприятный профиль безопасности. Объясню, почему образовалась группа пациентов, не получающих лечение по программе государственного обеспечения: лишь недавно получены средства, выделенные на приобретение лекарственных средств для лечения ЛГ в 2016 году. Заявку на закупку препаратов делали в 2015 году, и, естественно, за прошедшее время количество больных ЛГ увеличилось.

Произошли ли положительные сдвиги в области выявления ЛГ в Украине за последнее время?

— За короткое время ситуацию трудно улучшить кардинально, хотя сотрудники нашего центра активно работают с врачами в регионах и принимают на консультации всех пациентов с подозрением на ЛГ. В настоящее время на базе нашего центра проходят обучение специалисты из других регионов. Я думаю, что дополнительный толчок к улучшению диагностики этого заболевания даст появление доступного препарата, как это ни странно звучит. Дело в том, что действительно существует такая закономерность — если повышаются возможности системы здравоохранения, то улучшается и выявляемость заболеваний. Такова психология врачей: когда они получают информацию о том, что пациентов с «безнадежными» диагнозами можно успешно лечить, то начинают проявлять большую настороженность и активность.

В качестве примера можно привести Польшу. Десять лет назад, перед тем как начала работать государственная программа по обеспечению лечением пациентов с ЛГ, польский реестр включал около 170 таких больных — 6 случаев на 1 млн населения. На данный момент в программу включен 871 взрослый пациент, а в течение 2016 года в стране зарегистрированы 163 новых случая заболевания; таким образом, в Польше показатель заболеваемости ЛГ — 27 случаев на 1 млн населения — сегодня соответствует таковому в развитых странах. Я надеюсь, что такой же прогресс в области диагностики ЛГ произойдет и в Украине. А пока хотелось бы еще раз напомнить практическим врачам показания для направления пациентов в специализированный центр ЛГ: 1) среднее давление в легочной аорте по данным эхокардиографии >25 мм рт. ст. и подозрение на наличие ЛГ, которая относится к группе 1 (идиопатическая, ассоциированная с врожденными пороками сердца, заболеваниями соединительной ткани, портальной гипертензией и т.д.); 2) клиническая симптоматика, которая не соответствует тяжести основного заболевания (хроническое обструктивное заболевание легких, левожелудочковая сердечная недостаточность); 3) хроническая тромбоэмболическая ЛГ.

В этом году украинские специалисты приняли участие в заседании, посвященном проблемам диагностики и лечения ЛГ на конгрессе Европейского общества кардиологов (ЕОК) в Барселоне, Испания. Расскажите немного об этом.

— Это секционное заседание было подготовлено совместно Украинским обществом кардиологов и ЕОК. В ходе мероприятия, которое состоялось 28 августа, рассматривались вопросы внедрения европейских рекомендаций по ведению пациентов с ЛГ 2015 года в разных странах Европы. В обсуждении проблемы принимал участие руководитель рабочей группы ЕОК по ЛГ, профессор Назарено Гале (Болонский университет, Италия). Мы постарались сделать научную секцию максимально насыщенной, включив в нее клинические примеры диагностики и лечения ЛГ из реальной практики, обсуждение новых диагностических и лечебных возможностей, которые появились за последние два года. Особое внимание уделили аспектам внедрения европейских рекомендаций в Украине. Кроме того, мы достигли договоренности с зарубежными коллегами о подготовке и стажировке украинских специалистов на базе ведущих европейских специализированных центров. Отмечу, что такое совместное заседание было проведено впервые с 1992 года — момента принятия Украинской ассоциации кардиологов в ЕОК.

Таким образом, у нас действительно есть все предпосылки для того, чтобы ситуация в области диагностики и лечения ЛГ в ближайшие годы начала меняться.



Главу Украинской ассоциации больных ЛГ Оксану Владимировну Александрову мы попросили рассказать о последних событиях в деятельности ассоциации и о ее видении роли социальной ответственности бизнеса применительно к обсуждаемой проблеме.

— Наши пациенты с ЛГ продолжают бороться за свою жизнь и стараются получать удовольствие от всех позитивных моментов,

которые она нам дарит. Всемирный день ЛГ в этом году мы отмечали в парке Дружбы народов на Трухановом острове (г. Киев) — там мы проводили свой первый День ЛГ в 2014 году и там три года назад все вместе посадили нашу липу. Вместе с пациентами День ЛГ отмечали и наши врачи, встречи с которыми очень ждали, ведь к ним всегда есть много вопросов, а общение в неформальной обстановке праздника сближает нас еще больше.

Мы катались на байдарках и катамаранах, играли в настольный теннис и даже прыгали на батутах, изучили комплекс упражнений, разработанный специально для улучшения самочувствия при ЛГ и заполнили своими мечтами «Дерево желаний».

«Такие встречи очень важны для всех пациентов с редкими заболеваниями, ведь они дают им ощущение, что они не остались один на один с болезнью», — подчеркнула Татьяна Кулеша, председатель Общественного союза «Орфанные заболевания Украины», которая вместе со своей командой приняла участие в нашем празднике.

В этот день мы также обсуждали процесс закупок препаратов для лечения ЛГ и препятствия, которые привели к задержке этого процесса.

Отмечу, что на 2017 год в номенклатуру государственных закупок были внесены новые препараты, до сих пор недоступные для лечения в Украине. Мы надеемся, что успешная их закупка позволит получить пациентам с ЛГ доступ к лечению, которое будет соответствовать мировым стандартам. И, конечно же, информация о том, что в Украине появится отечественный силденафил для лечения ЛГ по доступной цене — это еще один позитивный момент. Благодаря таким шагам мы понимаем, что Украина, пусть не так быстро, но движется по европейскому пути, и это движение предполагает социальную активность бизнеса, заботу государства о пациентах с редкими и тяжелыми заболеваниями и много такого, чему нам еще предстоит учиться.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

3



Лікування гіпертензії фіксованою комбінацією бісопрололу й амлодипіну в щоденній практиці

Артеріальна гіпертензія (АГ) є провідним фактором ризику серцевих, мозкових і ниркових судинних захворювань. На сьогодні підвищений артеріальний тиск (АТ) мають близько 600 млн людей у світі. Гіпертензія пов'язана з 57 і 24% випадків смерті від інсульту й ішемічної хвороби серця відповідно. Отже, існує нагальна потреба в удосконаленні профілактики, діагностики та лікування АГ. У настановах із ведення пацієнтів з АГ Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології (ESH/ESC, 2013) зазначено, що монотерапія дає змогу досягти цільових рівнів АТ лише в обмеженій кількості пацієнтів з АГ і що більшість хворих потребують для цього більш як один антигіпертензивний засіб. Згідно з американськими настановами JNC-7, якщо АТ перевищує цільовий рівень більш ніж на 20/10 мм рт. ст., лікування доцільно починати з двох препаратів, що можна призначати окремо чи у вигляді фіксованих комбінацій.

У рандомізованих дослідженнях антигіпертензивної терапії, котрі проводились у 1970-х і 1980-х роках, коли як стартове лікування призначали дуже високі дози одного препарату, понад 50% пацієнтів потребували комбінованої терапії для досягнення цільових рівнів АТ. Це означає, що збільшення дози початкового антигіпертензивного засобу зазвичай не підвищує ефективності монотерапії. Добре відомо, що високі дози майже всіх антигіпертензивних препаратів асоціюються з підвищенням ризику й тяжкості побічних ефектів, а останні є головною причиною низького комплаєнсу пацієнтів з АГ у реальній клінічній практиці. Есенційна гіпертензія має багато патогенетичних механізмів, і раціональне поєднання антигіпертензивних засобів дає змогу впливати більш ніж на один із цих механізмів. Раціональна комбінована терапія зменшує побічні ефекти завдяки застосуванню більш низьких доз кожного компонента з еквівалентним або кращим контролем АТ, що зумовлює її важливу роль у лікуванні АГ.

Проте для багатьох пацієнтів, особливо літнього віку, схеми прийому декількох препаратів можуть бути надто

обтяжливими, що, своєю чергою, може погіршувати комплаєнс. Щоб подолати це обмеження, була розроблена фіксована комбінація бісопрололу й амлодипіну в дозах 5/5, 5/10, 10/5 і 10/10 мг. Бісопролол – високоселективний антагоніст β_1 -адренорецепторів без будь-якої внутрішньої симпатоміметичної активності. Саме висока вибірковість до β_1 -рецепторів забезпечує бісопрололу значні клінічні переваги порівняно з неселективними β -блокаторами стосовно респіраторних, гемодинамічних і метаболічних ефектів. Амлодипін – дігідропіридиновий блокатор кальцієвих каналів тривалої дії; він селективно інгібує вхід іонів кальцію в клітини, з більшим ефектом на непосмуговані м'язові клітини судини, ніж на кардіоміоцити. Бісопролол і амлодипін є широко використовуваними антигіпертензивними препаратами. У комбінації ці агенти демонструють адитивну дію, оскільки мають різні й комплементарні механізми зниження АТ. Амлодипін як вазоселективний антагоніст кальцію зменшує загальний периферичний опір, а β_1 -селективний блокатор бісопролол знижує частоту серцевих скорочень (ЧСС) і, отже, серцевий викид. Існують численні дослідження,

в яких оцінювали ефекти монотерапії бісопрололом або амлодипіном. Mehta і співавт. (2005) уперше дослідили фіксовану комбінацію бісопрололу/амлодипіну в лікуванні АГ. Ефективність і безпечність препарату оцінювали у 106 пацієнтів із легкою чи помірною есенційною АГ. Призначення бісопрололу/амлодипіну 5/2,5 мг 1 раз на добу через 8 тиж забезпечило значне зниження систолічного (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ) і добре переносилося. Частота відповіді на лікування становила 98%.

Подальший досвід застосування цієї фіксованої комбінації був отриманий Rana і Patil (2008) у дослідженні за участю 801 пацієнта з есенційною АГ II стадії, які приймали бісопролол/амлодипін 5/5 мг 1 раз на добу протягом 4 тиж. Відповіддю вважали зниження САТ <140 і ДАТ <90 мм рт. ст. наприкінці лікування. У результаті частота відповіді становила 82,5%. Відмінну чи хорошу ефективність і переносимість визначили в 91,4 і 90,3% пацієнтів відповідно. Найчастішими небажаними подіями були периферичні набряки (8% пацієнтів); також траплялися головний біль (4%), втома (3%), м'язові спазми в ногах (3%) і сухість у роті (1%). Усі небажані події були легкими. Автори дійшли висновку, що лікування бісопрололом/

амлодипіном було ефективним, безпечним і добре переносилося. Shirure і співавт. (2012) продемонстрували переваги фіксованої комбінації бісопрололу/амлодипіну 5/5 мг у 60 пацієнтів із АГ віком 40-65 років, які раніше не відповіли на монотерапію бісопрололом або амлодипіном. Після додавання другого антигіпертензивного агента САТ і ДАТ значно знизилися вже через 2 тиж.

Результати великого польського дослідження за участю 1000 пацієнтів із АГ чітко показали високий комплаєнс у разі застосування фіксованої комбінації бісопрололу/амлодипіну (Hostalek et al., 2015), що дало змогу значно покращити контроль АТ і, відповідно, знизити ризик кардіоваскулярних подій. У дослідженні III фази Hostalek і співавт. (2016) вивчали ефективність фіксованої комбінації бісопрололу/амлодипіну в 200 пацієнтів з АГ, у яких АТ не контролювався монотерапією бісопрололом 5 мг або амлодипіном 5 мг. Після 18 тиж лікування бісопрололом/амлодипіном САТ знизився в середньому на 24,7 і 25,9 мм рт. ст. відповідно ($p < 0,001$). Також прийом фіксованої комбінації супроводжувався значним зниженням ДАТ і ЧСС порівняно з цими показниками на монотерапії. Отже, додавання другого компонента фіксованої комбінації забезпечило статистично й клінічно значуще зниження САТ. У понад 80% пацієнтів АТ контролювався на тлі прийому найнижчого дозування препарату (5/5 мг після 8 тиж терапії). З огляду на вищенаведені дані, метою цього дослідження було оцінити прихильність до лікування фіксованою комбінацією бісопрололу/амлодипіну в умовах реальної клінічної практики.

Таблиця 1. Порівняння дозувань вільної та фіксованої комбінацій

Дозування	Вільна комбінація (n=11 869) n (%)	Фіксована комбінація (n=11 818) n (%)
Бісопролол 5 мг / амлодипін 5 мг	8498 (72)	7690 (65)
Бісопролол 10 мг / амлодипін 5 мг	729 (6)	933 (8)
Бісопролол 5 мг / амлодипін 10 мг	2031 (17)	2222 (19)
Бісопролол 10 мг / амлодипін 10 мг	611 (5)	973 (8)
Добові дози	m±SD Медіана; Q ₁ -Q ₃	m±SD Медіана; Q ₁ -Q ₃
Бісопролол, мг на добу	5,5±1,5 5; 5-5	5,8±2,0 5; 5-5
Амлодипін, мг на добу	6,1±2,0 5; 5-5	6,3±2,0 5; 5-10

Примітки. m – середній показник; SD – стандартне відхилення; Q₁ і Q₃ – 1-й і 3-й квартилі.

Таблиця 2. Комплаєнс пацієнтів на візиті 5 (після 6 міс лікування фіксованою комбінацією)

Комплаєнс (n=11 429)	n	%
Відмінний (прийнято >90% призначених таблеток)	9610	84
Добрий (прийнято 76-90% призначених таблеток)	1689	15
Посередній (прийнято 50-75% призначених таблеток)	107	1
Поганий (прийнято <50% призначених таблеток)	23	<0,1
Разом	11 429	100,0
Відмінний або добрий (≥76%) комплаєнс	11 299	99

Таблиця 3. Зміни АТ, пульсового тиску й ЧСС

Час	САТ (мм рт. ст.)	ДАТ (мм рт. ст.)	Пульсовий тиск (мм рт. ст.)	ЧСС (уд/хв)
	n m±SD медіана Q ₁ -Q ₃	n m±SD медіана Q ₁ -Q ₃	n m±SD медіана Q ₁ -Q ₃	n m±SD медіана Q ₁ -Q ₃
Візит 1 (початок дослідження)	12 383 147,6±16 148 138-160	12 373 88,3±10 90 80-95	12 369 59,3±13 60 50-70	12 333 75,8±10 76 68-82
Візит 4 (після 6 міс лікування)	11 472 131,2±16 130 125-139	11 463 78,9±7 80 75-83	11 457 52,3±10 50 45-60	11 408 68,4±7 68 64-72
Різниця m±SD	11 433 16,5±15 15 5-27	11 417 9,5±11 10 0-16	11 407 7,1±14 5 0-15	11 322 7,7±10 7 0,14
Розмір ефекту за Коеном*	1,26	1,04	0,6	0,85

*Розмір ефекту: 0,2 – малий, 0,5 – середній, 0,8 – великий.

Таблиця 4. Категорії зміни АТ

Показник	Підвищення >10 мм рт. ст., n (%)	Підвищення на 0-10 мм рт. ст., n (%)	Зниження на 1-10 мм рт. ст., n (%)	Зниження >10 мм рт. ст., n (%)
САТ	554 (5)	1478 (13)	3031 (27)	6370 (55)
ДАТ	630 (5)	2468 (22)	4064 (36)	4255 (37)
Пульсовий АТ	1279 (11)	3053 (27)	3614 (32)	3461 (30)

Методи

У дослідження включали пацієнтів віком 18 років і старше з Чеської Республіки, Польщі, Румунії, Сербії та Словаччини, яких принаймні 4 тиж раніше перевели з прийому бісопрололу й амлодипіну у вигляді окремих препаратів на фіксовану комбінацію цих агентів. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь. Під час скринінгового обстеження з'ясовували медичний анамнез і клінічні дані пацієнтів, вимірювали АТ і визначали лабораторні показники. Через 6 міс здійснювали контрольне обстеження з оцінкою прихильності до лікування (>90% — відмінний, 76-90% — добрий, 50-75% — посередній, <50% — поганий). АТ вимірювали в положенні лежачи після 5-хвилинного відпочинку. Додатково пацієнтам пропонували оцінити нову концепцію лікування суб'єктивно.

Результати

Скринінг пройшли 12424 пацієнти, з них у 995 документація не давала змоги оцінити головний досліджуваний параметр (комплаєнс). Жінок було 49%; середній вік становив 59,1 року, але варіював у широких межах. На початку дослідження статі і вік не впливали на рівні АТ. Супутні кардіоваскулярні захворювання мали 4828 пацієнтів (39%), цукровий діабет — 2644 (21%), надлишкову масу тіла — 6542 (54%), ожиріння (індекс маси тіла >30 кг/м²) — 3289 (27%). Половина пацієнтів не курили, по 25% — курили нині чи в минулому. Алкоголь не вживали 38%, інші вживали його рідко (50%), помірно (11%) або регулярно (1%).

Усі пацієнти раніше отримували вільну комбінацію бісопрололу (середня доза — $5,5 \pm 1,5$ мг) і амлодипіну ($6,1 \pm 2$ мг). Більшість пацієнтів ($n=8487$; 72%) приймали ці препарати в найнижчих дозах — по 5 мг кожен. Середня тривалість лікування до переведення на фіксовану комбінацію становила $16,8 \pm 15$ міс, середня тривалість АГ — $8,8 \pm 6$ років.

Середні, медіани, межі першого й третього квартилів САТ і ДАТ на початку дослідження свідчили, що значна частина пацієнтів, а саме 4179 (34%), не досягала цільового рівня САТ (<140 мм рт. ст.).

Середня доза фіксованої комбінації (бісопролол — $5,8 \pm 2$ мг; амлодипін — $6,3 \pm 3$ мг) незначно відрізнялася від попередніх доз препаратів у вигляді вільної комбінації (табл. 1). Після переведення на фіксовану комбінацію приблизно у 80% випадків дози окремих компонентів не змінювалися.

Через 6 міс дані щодо прихильності до лікування були наявні для 11429 (92%) пацієнтів. Очікувалося, що понад 90% пацієнтів на візиті 5 продемонструють добрий або відмінний комплаєнс; реальний показник сягнув 99% (табл. 2).

САТ знизився на 9,5 мм рт. ст., ДАТ — на 9,5 мм рт. ст. Також упродовж 6 міс лікування знизилися пульсовий тиск і ЧСС (табл. 3, 4).

На початку дослідження АТ не контролювали у 3644 пацієнтів (30%). Після 6 міс лікування фіксованою комбінацією АТ залишався не контрольованим лише у 130 пацієнтів (1%). Корисні ефекти фіксованої комбінації щодо АТ, пульсового тиску й ЧСС спостерігалися в усіх підгрупах, сформованих за індексом маси тіла.

Дані стосовно преференцій у лікуванні були наявні для 7982 пацієнтів; із них 7184 пацієнти зробили вибір на користь фіксованої комбінації.

Небажані події

Загалом було зафіксовано 101 небажану подію. Переважно це були периферичний набряк ($n=24$), набряк суглоба ($n=11$), брадикардія, запаморочення та головний біль (по 5 випадків). Лише 8 небажаних подій були розцінені як серйозні:

3 випадки фібриляції передсердь, 2 випадки серцевої недостатності й по 1 випадку недостатності мозкового кровообігу, ангіоневротичного набряку та травми голови. Через небажані події лікування припинили лише 9 осіб із 12424 (0,07%).

Загалом фіксована комбінація бісопрололу й амлодипіну добре переносилася.

Обговорення

За тривалого лікування хронічних хвороб, таких як АГ, комплаєнс пацієнтів є важливим питанням. Пацієнти часто втрачають контроль АТ через недотримання режиму фармакотерапії. Особливо ця проблема актуальна для хворих, які вимушені приймати велику кількість препаратів, наприклад за необхідності комбінованої антигіпертензивної терапії й лікування супутніх захворювань. З іншого боку, суворий контроль АТ є надзвичайно важливим для зниження ризику кардіоваскулярних подій, особливо в пацієнтів з АГ і додатковими факторами ризику, зокрема цукровим діабетом. Загальна мета антигіпертензивної терапії — мінімізувати ризики, пов'язані з підвищенням АТ, без негативного впливу на якість життя.

Важливість досягнення цільових рівнів АТ у кожного пацієнта неможливо переоцінити. У масштабних клінічних дослідженнях навіть малі різниці в АТ на тлі лікування трансформувались у великі різниці в частоті клінічних подій. Нещодавно отримані дані також свідчать, що в пацієнтів із АГ неадекватний контроль АТ є незалежним фактором ризику розвитку діабету. Найбільшою перевагою фіксованої комбінації бісопрололу й амлодипіну є зменшення кількості таблеток, яку необхідно приймати. Отже, можна припустити, що застосування цієї фіксованої комбінації покращить прихильність пацієнтів до лікування. Метааналіз 9 досліджень, у яких порівнювали вільні та фіксовані комбінації, показав, що останні покращують комплаєнс на 26%.

Перші аналізи пацієнтів із Польщі — учасників цього дослідження вже продемонстрували відмінну прихильність до лікування фіксованою комбінацією бісопрололу й амлодипіну, а також позитивний вплив високого комплаєнсу на контроль АТ і ЧСС. Завдяки включенню більш ніж 12 тис. пацієнтів різного віку з 6 європейських країн проведено дослідження можна вважати репрезентативним. 22% пацієнтів були у віці до 50 років і 16% — старше 70 років, отож, як і очікувалося, більшість хворих на АГ належали до вікової групи між 50 і 70 років.

У цій популяції 30% пацієнтів на початку мали неконтрольований АТ. Упродовж дослідження спостерігали клінічно значуще зниження САТ і ДАТ. Принаймні частково це могло бути пов'язано з високою чи дуже високою прихильністю до лікування фіксованою комбінацією в 99% хворих. Те саме стосується й змін пульсового тиску та ЧСС. Про добре сприйняття досліджуваного препарату пацієнтами також свідчить той факт, що 90% опитаних наприкінці лікування надали перевагу саме фіксованій комбінації замість вільної.

Висновки

Фіксована комбінація бісопрололу й амлодипіну забезпечує відмінний комплаєнс пацієнтів і ефективний контроль АТ, що є надважливим для зниження ризику кардіоваскулярних подій.

Hostalek U., Koch E.M.W. Treatment of hypertension with a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine in daily practice: Results of a multinational non-investigational study. Cardiovasc. Disord. Med. 2016; 1 (3).

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Переклав з англ. **Олексій Терещенко**



Алотендин

БІСОПРОЛОЛ+АМЛОДИПІН

ЄДИНА В УКРАЇНІ КОМБІНАЦІЯ

НАЙБІЛЬШ ПРИЗНАЧАЄМОГО ББ¹ БІСОПРОЛОЛУ ТА АК² АМЛОДИПІНУ В ОДНІЙ ТАБЛЕТЦІ

♥ Потенціювання антигіпертензивного та антиішемічного ефектів

♥ Менше побічних дій

У пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією, АГ*



¹ББ — бета-блокатор, ²АК — антагоніст кальцію.

Протипоказання. Нестабільна стенокардія, виражений стеноз аорти, гостра серцева недостатність, брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхіальна астма, виражені порушення периферичного кровообігу та інші. Побічні реакції. Головний біль, запаморочення, стомленість. Р.П. № UA/11609/01/01, № UA/11609/01/03, № UA/11609/01/04.

*Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС

Представництво в Україні:
04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Т.
Тел.: +38 044 496 05 39, факс: +38 044 496 05 38



І.П. Катеренчук, д. мед. н., професор, Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Можливості та перспективи використання еноксапарину при інфаркті міокарда з підйомом сегмента ST на ЕКГ

Нині в лікуванні гострого інфаркту міокарда (ГІМ) активно впроваджують нові стандарти й інтервенційні технології (стентування коронарних артерій та аортокоронарне шунтування), вдосконалюється тромболітична й антикоагулянтна терапія. З'являються нові антикоагулянтні засоби та вдосконалюється терапія відомими ефективними антикоагулянтами.



І.П. Катеренчук

Одночасно з нефракціонованим гепарином (НФГ) широко впроваджують у клінічну практику низькомолекулярні гепарини (НМГ), з яких часто використовують еноксапарин, оскільки він:

- має подібну до гепарину активність щодо інгібування фактора Ха, але його активність щодо пригнічення фактора Па знижена;
- пригнічує протромбіназний комплекс, блокуючи утворення тромбіну, тобто напряду пригнічує тромбін;
- практично не чинить помітної дії на функції тромбоцитів, слабкіше зв'язується з ендотеліальними клітинами, що зумовлює зниження частоти геморагічних ускладнень і покращує біодоступність порівняно з гепарином.

Антитромботична терапія різних форм загострення ішемічної хвороби серця — ІХС (або гострого коронарного синдрому — ГКС) починається з призначення антитромбоцитарних засобів. Особливості застосування антитромботичних препаратів з іншим механізмом дії залежать від

патогенетичного варіанта ГКС і часу, що минув після погіршення клінічної симптоматики захворювання.

За наявності неінвазивних свідчень стійкої оклюзії великої епікардіальної коронарної артерії (досить виражених стійких підйомів сегмента ST на електрокардіограмі — ЕКГ) основною метою лікування є максимально швидке, повне й стійке відновлення кровотоку судиною (медикаментозне за допомогою тромболітичної терапії (ТЛТ) або механічне, з використанням інтервенційних втручань). Гепарини в цих випадках відіграють допоміжну роль, сприяючи реканалізації коронарної артерії та зменшуючи ймовірність подальшої реоклюзії. Крім того, при широкому ураженні міокарда й особливо за наявності тромбу в порожнині лівого шлуночка призначення гепарину покликане зменшити ризик тромбоемболічних ускладнень.

Безперечною умовою ефективної терапії ГІМ із підйомом сегмента ST на ЕКГ є своєчасне призначення ТЛТ

або виконання черезшкірних коронарних втручань.

Результати вивчення застосування еноксапарину на додаток до ТЛТ представлено в низці наукових публікацій і наведено в таблиці.

Як свідчать дані таблиці, загалом еноксапарин:

- сприяє прискоренню реперфузії міокарда (що визначається за прискореним зниженням сегмента ST);
- забезпечує більш високу прохідність артерій, які живлять зону ІМ;
- зменшує частоту реоклюзії та рецидиву ІМ під час лікування.

При цьому частота серйозних кровотеч не збільшується.

У низці досліджень НМГ виявилися ефективніші за внутрішньовенну інфузію НФГ. Продовження підшкірних ін'єкцій НМГ аж до 1 міс після початкової внутрішньовенної інфузії НФГ забезпечувало зниження частоти розвитку повторних ІМ.

Результати дослідження ASSENT 3 (6095 хворих) засвідчили перевагу

поєднання одного з похідних тканинного активатора плазміногена — TNK-tPA (тенектеплази) з підшкірним введенням еноксапарину до виписки чи реваскуляризації міокарда, але не більше 7 діб перед комбінацією TNK-tPA з внутрішньовенною інфузією НФГ протягом 48 год. При цьому поєднання TNK-tPA з еноксапарином виявилось безпечнішим, аніж комбінація половинної дози тромболітика з абциксимабом і зменшеною дозою НФГ.

Доцільність використання НФГ, еноксапарину та їх поєднання з блокаторм глікопротеїнового рецептора ІІb/ІІІa тирофібаном у хворих на ГІМ, не придатних для ранньої реперфузійної терапії, вивчали в дослідженні ТЕТАМІ.

Швидкість реканалізації коронарної артерії, яка живить зону інфаркту, залишається основним фактором успіху лікування й у випадках, коли існує можливість виконати невідкладну реваскуляризацію міокарда. З цієї метою

Таблиця. Еноксапарин і ТЛТ при ГКС із підйомом сегмента ST

Дослідження	Препарат НМГ / група порівняння	Кількість хворих	Тромболітик	Спосіб введення еноксапарину	Основні результати
S. Baird	Еноксапарин / внутрішньовенна інфузія НФГ (відкрите)	300	Стрептокіназа чи альтеплаза	Після закінчення введення тромболітика внутрішньовенно 40 мг, потім підшкірно 40 мг кожні 8 год протягом 4 діб	<ul style="list-style-type: none">• Сума випадків серцевої смерті, не смертельного relM і повторної госпіталізації з приводу стенокардії за 3 міс менша в групі еноксапарину• Стійка тенденція до меншої частоти relM із другої доби введення еноксапарину• Рідше relM у перші 48 год• Частота клінічно значущих кровотеч не відрізнялася
A. Glick	Еноксапарин / контроль (відкрите). Рандомізація після внутрішньовенної інфузії НФГ усім хворим протягом 5 діб	103	Стрептокіназа	Підшкірно 40 мг 1 раз на добу протягом 25 діб після 5 діб внутрішньовенної інфузії НФГ	<ul style="list-style-type: none">• Нижча частота relM, а також виникнення стенокардії протягом 1 міс (ефект зберігався через 6 міс)• Сильних кровотеч не було
HART II	Еноксапарин / внутрішньовенна інфузія НФГ протягом 4 діб	400	Тканинний активатор плазміногена (не більш як 100 мг за 90 хв)	Внутрішньовенно 30 мг, потім підшкірно 1 мг (100 анти-Ха ОД/кг кожні 12 год не менше 3 діб)	<ul style="list-style-type: none">• Прогідність інфарктзалежної артерії в ранні терміни аналогічна такій у групі НФГ• Менша частота реоклюзій через 1 рік• Подібні частота кровотеч і смертність
I. Menovn і співавт.	Еноксапарин / внутрішньовенна інфузія НФГ протягом 4 діб	300	Різні	Внутрішньовенно 40 мг, потім підшкірно 40 мг кожні 8 год протягом 4 діб	<ul style="list-style-type: none">• Менше коронарних подій (смерть, relM або госпіталізація з нестабільною стенокардією) протягом 4 міс• Немає різниці щодо частоти великих кровотеч
AMI-SK	Еноксапарин / плацебо	496	Стрептокіназа	30 мг внутрішньовенно, потім підшкірно 1 мг (100 анти-Ха ОД/кг кожні 12 год протягом 5-8 діб)	<ul style="list-style-type: none">• Частіше неінвазивна ознака ранньої реперфузії (швидке зниження сегмента ST)• Більше хворих зі збереженою прохідністю інфарктзалежної артерії через 5 діб• Нижча сума випадків смерті, relM і стенокардії до 30-ї доби• Частота внутрішньочерепних і таких, що потребують переливання, кровотеч не збільшувалася, більше випадків зниження гемоглобіну понад 3 г/дл
G. Tatu-Chitoiu	Еноксапарин (порівняльне)	52	Стрептокіназа 750 тис. ОД за 10 хв	Внутрішньовенно 40 мг після стрептокінази, потім внутрішньовенно 40 мг 2 рази на добу протягом 48 год	<ul style="list-style-type: none">• Побічні ознаки коронарної реперфузії у 80,7% хворих• Відсутні значні геморагічні ускладнення• У 32,7% хворих минула симптоматична гіпотензія, контрольована стандартною медикаментозною терапією
ENTRIE-TIMI	Еноксапарин	456	Тенектеплаза	Внутрішньовенно болюсно чи без нього	<ul style="list-style-type: none">• Відсутня різниця щодо ранньої прохідності інфарктзалежної коронарної артерії• Частіше швидке зниження сегмента ST• Рідше relM

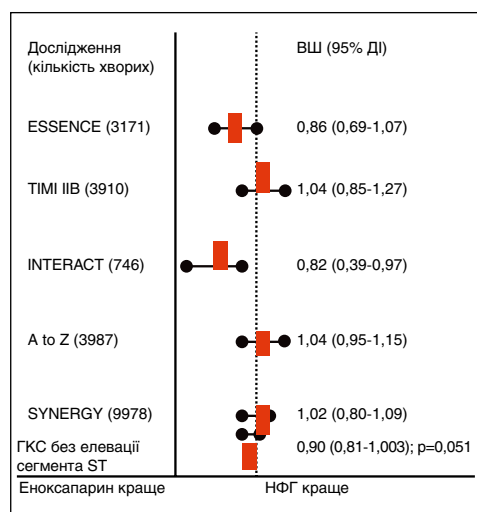


Рис. 1. Порівняльна оцінка ефективності еноксапарину та НФГ щодо запобігання несприятливим подіям (смерть + реінфаркт + великі кровотечі) у хворих із ГКС без елевації сегмента ST

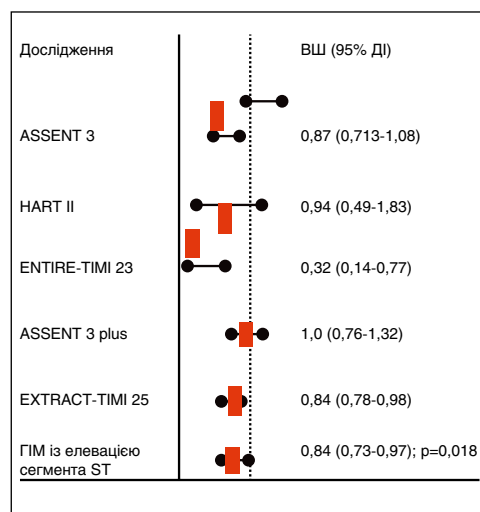


Рис. 2. Порівняльна оцінка ефективності еноксапарину та НФГ щодо запобігання несприятливим подіям (смерть + реінфаркт + великі кровотечі) у хворих на ГІМ із елевацією сегмента ST

пропонують одномоментне введення високих доз гепарину, яке можна легко здійснити на догоспітальному етапі. За попередніми даними, отриманими на малій кількості хворих (100 осіб) у дослідженні CHEAPER, внутрішньовенне введення 80 мг еноксапарину в перші 12 год після виникнення ГКС із наявністю показань для реперфузії призводило до значно частішої швидкої реканалізації коронарної артерії порівняно з ізольованим використанням ацетилсаліцилової кислоти (приблизно 60 проти 13%; $p=0,01$). Хоча всім хворим у середньому через 75 хв виконували коронарну ангіографію з подальшою ангіопластикою приблизно в половині випадків і частим встановленням внутрішньосудинного протеза (стента), число геморагічних ускладнень виявилось невеликим.

Окрім впливу на прохідність артерій, які живлять зону інфаркту, й частоту ішемічних ускладнень, гепарин іноді використовують у хворих із високим ризиком артеріальних тромбоемболій (із великим/переднім ІМ, документованим тромбом у порожнині лівого шлуночка, артеріальними тромбоемболіями в анамнезі, миготливою аритмією). Очевидно, в цих ситуаціях НМГ можуть служити хорошою альтернативою НФГ. При цьому, як і для НФГ, призначення занадто високих доз НМГ здатне призвести до збільшення числа геморагічних ускладнень.

Деякі великі рандомізовані дослідження, присвячені проблемі лікування ГІМ з елевацією сегмента ST або без неї, показали покращання наслідків лікування при застосуванні еноксапарину порівняно з НФГ.

Баланс між ефективністю та безпечністю еноксапарину й надалі обговорюють у вітчизняній і зарубіжній науковій літературі, оскільки це чи не єдиний препарат, що показав свою перевагу над НФГ при лікуванні хворих із ГКС іще в 1997 році. Еноксапарин — перший із НМГ, ухвалений Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для медичного застосування в США в 1993 році.

У сучасній літературі є результати 13 досліджень, у ході яких порівнювали антикоагулянтну терапію еноксапарином і НФГ, загальна кількість хворих — 49088.

Призначення еноксапарину проводили за такою схемою: 30 мг внутрішньовенно болюсно, далі — 1,0 мг/кг 2 рази на добу підшкірно протягом 3-8 днів. Схема призначення НФГ була стандартною: 60 ОД/кг внутрішньовенно болюсно (або 5000 ОД), з одночасною інфузією препарату з розрахунку 12 ОД/кг за годину (або 1000 ОД/год) протягом 2-4 днів.

У дослідженні HEART II (2001) інфузійна доза гепарину була більшою — 15 ОД/кг за годину. Обов'язковою умовою гепаринотерапії вважався контроль частково активованого тромбопластинового часу, що мав бути більшим за нормальне значення в 1,5-2 рази.

У дослідженні INTERACT (2003), SYNERGY (2004), A to Z (2004) були включені хворі з ГКС без елевації сегмента ST, 80% із них мали позитивний тропоніновий тест, що свідчило про високий ризик несприятливих подій.

За результатами аналізу, комбінована кінцева точка (смерть або нефатальний ІМ) серед хворих із ГКС, які отримували еноксапарин, була меншою порівняно з НФГ (9,8 проти 11,4%; відношення шансів (ВШ) 0,84; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,76-0,92; $p<0,001$).

Інша комбінована кінцева точка, що включала поряд зі стандартними подіями смерть, нефатальний ІМ та негативний клінічний наслідок — нефатальні великі кровотечі, була також нижчою в групі еноксапарину: 12 проти 13,5%; ВШ 0,90; 95% ДІ 0,81-1,003; $p=0,051$ (рис. 1).

Низька вірогідність може бути пов'язана з певною гетерогенністю результатів досліджень щодо кількості кровотеч або залежить від дизайну дослідження: у хворих на ГІМ без елевації сегмента ST призначення НФГ характеризувалося дещо більшими ініціальним болюсом і загальною інфузійною дозою.

Серед 27131 хворого на ГІМ з елевацією сегмента ST загальна частота несприятливих подій визначалася рідше в разі призначення еноксапарину (11,1 проти 12,9%; ВШ 0,84; 95% ДІ 0,73-0,97; $p=0,018$) (рис. 2).

Більшість хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST отримували ТЛТ (переважно фібринспецифічну). Зменшення частоти смертей, реінфарктів або великих кровотеч визначалося навіть у разі

виключення результатів досліджень із великою вибіркою хворих (наприклад, EXTRACT-TIMI 25 — 20479 осіб).

Майже вірогідна 20% перевага еноксапарину над НФГ щодо зменшення несприятливих подій зберігалася тривалий час (11,5 проти 13,2%; ВШ 0,80; 95% ДІ 0,62-1,04; $p<0,09$).

Зважаючи на розбіжності порівняльного впливу еноксапарину на ранній прогноз ГІМ з елевацією сегмента ST та без неї, В.З. Нетяженко та Т.Й. Мальчевська проаналізували вплив досліджуваного препарату на кожний окремий компонент — смерть, рецидив ІМ, велику кровотечу. Загалом у групі хворих на ГІМ без елевації сегмента ST не було знайдено вірогідних відмінностей щодо смертності між хворими, які отримували еноксапарин і НФГ (5,0 проти 5,3%; ВШ 0,94; 95% ДІ 0,87-1,02; $p=0,14$); кількість реінфарктів була вірогідно меншою в групі еноксапарину на 25,0% (5,5 проти 6,9%; ВШ 0,75; 95% ДІ 0,65-0,86; $p<0,001$), тоді як частота великих кровотеч була вірогідно вищою при застосуванні еноксапарину (4,3 проти 3,4%; ВШ 1,25; 95% ДІ 1,04-1,5; $p=0,019$).

Призначення еноксапарину хворим на ГІМ з елевацією сегмента ST похилого чи старечого віку в зменшеній дозі 0,75 мг/кг 2 рази на добу протягом 4-5 днів дає змогу знизити частоту несприятливих подій — серцево-судинна смерть + реінфаркт + післяінфарктна

стенокардія — на 32,0% ($p=0,0403$) порівняно з НФГ упродовж 1 міс, відносний ризик великих кровотеч — на 62,5% ($p=0,01$) і на 60,4% ($p=0,01$) порівняно з НФГ та еноксапарином у стандартному дозуванні відповідно.

Останніми роками в Україні успішно використовується еноксапарин вітчизняного виробництва — Еноксапарин-Фармекс виробництва ТОВ «Фармекс Груп».

Результати порівняльної оцінки генеричного препарату Еноксапарин-Фармекс і брендового препарату Клексан, проведеної у 2014 році в Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова, засвідчили високу клінічну й антитромботичну ефективність Еноксапарину-Фармекс, яка не поступалась аналогічній препарату Клексан.

Доведено ефективність препарату Еноксапарин-Фармекс у профілактиці тромбоемболічних ускладнень у акушерській практиці.

Проведені нами дослідження засвідчили ефективність вітчизняного препарату Еноксапарин-Фармекс у комплексній терапії різних клінічних варіантів ІХС, у тому числі при ІМ із підйомом сегмента ST на ЕКГ, що обґрунтовує доцільність його подальшого впровадження в комплексну терапію різних клінічних варіантів ІХС.

Список літератури знаходиться в редакції.



Еноксапарин-Фармекс —

ВАЖЛИВИЙ КОМПОНЕНТ У ЗБЕРЕЖЕННІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З ГКС

ЕФЕКТИВНІСТЬ: перевершує нефракціонований гепарин у зниженні ризику ускладнень ішемічної хвороби серця

БЕЗПЕКА: мінімальний ризик розвитку побічних ефектів і ускладнень

ЗРУЧНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ: 1 мг/кг ваги підшкірно кожні 12 годин у готових до вживання попередньо наповнених шприцах

Р.Л. № UA/14264/01/01. Наказ МОЗУ №436 від 12.05.2016. Р.П. № UA/14324/01/01. Наказ МОЗУ №222 від 16.04.2015. Інформаційний матеріал для поширення на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Інформаційний матеріал виключно для фахівців охорони здоров'я. Більш детальна інформація — в інструкції для медичного застосування препарату.

М.Н. Долженко, С.А. Бондарчук, Л.М. Груб'як, О.В. Шершнева,
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев; Запорожский государственный медицинский университет

Органопротективные свойства комбинации блокатора кальцевых каналов и ингибитора ренин-ангиотензиновой системы в лечении артериальной гипертензии: клинический разбор

Из рекомендаций Европейского общества гипертензии / Европейского общества кардиологов (ESH/ESC) по ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ), а также Американской ассоциации сердца / Американской ассоциации инсульта (AHA/ASA) по профилактике инсультов известно, что как для первичной, так и для вторичной профилактики инсультов рекомендованный уровень артериального давления (АД) составляет <140/90 мм рт. ст.

Остается дискуссионным целевой уровень АД для лиц пожилого возраста, так как появилось много дискуссий об уровне целевого АД после исследования SPRINT. Однако следует отметить, что появились работы, в которых предлагается исключить некоторые группы пациентов из исследования SPRINT: женщин, пожилых пациентов и пациентов кардиоваскулярного риска.

Известно, что в пожилом возрасте при проведении магнитно-резонансной томографии часто обнаруживаются бессимптомные поражения мозга, проявляющиеся гиперинтенсивными участками белого вещества, а также бессимптомными инфарктами, в частности лакунарными, частота выявления которых варьирует от 10 до 30%. В последнее время появились данные о диагностике

микрокровоизлияний, встречающихся примерно у 5% пациентов с АГ. Все эти данные в совокупности связаны с повышенным риском развития инсульта, снижением когнитивных функций и деменцией.

Последние руководства указывали уровень систолического АД (САД) <150 мм рт. ст. как целевой для лиц в возрасте ≥60 лет. Однако до сих пор оставалось неясным, какими именно должны быть целевые уровни АД у пожилых людей и, главное, как их достигать.

Ученые Американской коллегии врачей (ACP) и Американской академии семейных врачей (AAFP) проанализировали данные 21 рандомизированного контролируемого исследования, в которых сравнивались целевые показатели АД.

Результаты девяти исследований показали, что уровень АД <150/90 мм рт. ст. ассоциируется со значительным уменьшением смертности (относительный риск, ОР 0,90; 95% доверительный интервал, ДИ 0,83-0,98), частоты сердечно-сосудистых событий (ОР 0,77; 95% ДИ 0,68-0,89) и инсультов (ОР 0,74; 95% ДИ 0,65-0,84).

Среди всех исследований лишь результаты исследования SPRINT показали преимущество уровня САД <120 мм рт. ст. над САД <140 мм рт. ст. в снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертельных случаев. Тем не менее результаты исследования ACCORD, в котором также сравнивались эти целевые уровни, не показали таких преимуществ.

Согласно данным ACP/AAFP достижение целевого уровня АД <150/90 мм рт. ст. пациентами в возрасте ≥60 лет существенно улучшает их показатели здоровья. Более низкие целевые показатели АД не вызывали снижения когнитивных функций, однако были связаны с гипотонией, обмороками и большей медикаментозной нагрузкой организма.

Интересная градация целевых уровней АД в зависимости от возраста была опубликована в журнале Hypertension в августе 2017 года.

Так, в общей популяции лиц до 50 лет уровень АД сохраняется <120/80 мм рт. ст.; в группе повышенного кардиоваскулярного риска — <130/80 мм рт. ст.; у лиц в возрасте 50-74 лет в общей популяции и у пациентов высокого кардиоваскулярного риска целевой уровень АД сохраняется <130/80 мм рт. ст.; и только у больных сахарным диабетом 2 типа рекомендуется целевой уровень <140/80 мм рт. ст. У лиц старше 75 лет и в общей популяции, и при повышенном кардиоваскулярном риске рекомендован целевой уровень <140/80 мм рт. ст.

Особое значение в профилактике осложнений АГ имеет защита от поражения органов-мишеней, которыми являются почки, сердце, головной мозг, сосуды сетчатки глаз и т.д.

Известно, что для АГ характерным является увеличение параметров кальцевого тока, связанного с повышением числа активных кальцевых каналов. В группе гипотензивных препаратов, корригирующих АД у больных с дисциркуляторной гипертонической энцефалопатией, особое место занимают блокаторы кальцевых каналов (БКК).

Предлагаем рассмотреть целесообразность комбинированного назначения БКК лерканидипина и эналаприла на клиническом примере.



М.Н. Долженко

Клинический случай

На кафедру кардиологии НМАПО им. П.Л. Шупика обратилась пациентка 74 лет с жалобами на головную боль в затылочной области, головокружение, одышку при физической нагрузке, шум в ушах, бессонницу. Из анамнеза болезни известно, что в течение последних 10 лет на фоне головной боли неоднократно был зафиксирован повышенный уровень АД — 200/100 мм рт. ст., а 6 мес назад больная перенесла транзиторную ишемическую атаку (ТИА), по поводу чего лечилась в стационаре.

Анамнез жизни. Пенсионерка. Курение, алкоголь отрицает. Отец умер от инсульта, мать страдала АГ.

Объективно. Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Одышка при физической нагрузке. Лимфатические узлы не увеличены. Индекс массы тела — 32 кг/м².

Деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 72 уд/мин, АД — 170/80 мм рт. ст. Над всей поверхностью легких перкуторно определяется легочной звук, дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений — 16 в минуту.

Печень у края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное. Отеков нет.

Лабораторные и инструментальные методы исследования. Уровень глюкозы в крови — 5,4 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}) — 5,6%, креатинин — 120 ммоль/л, общий холестерин — 7,1 ммоль/л, липопротеины низкой плотности — 3,5 ммоль/л, липопротеины высокой плотности — 1,3 ммоль/л, триглицериды — 2,3 ммоль/л.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — 56 мл/мин (по формуле Cockcroft-Gault). Общий анализ мочи: удельный вес — 1005, сахара нет, следы белка, микроскопия осадка: лейкоциты — до 10 в поле зрения. Общий анализ крови в норме.

Электрокардиография. Ритм синусовый, правильный. ЧСС — 68 уд/мин. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ).

Данные суточного мониторинга АД. Максимальное САД в течение суток — 193 мм рт. ст., минимальное САД — 135 мм рт. ст., максимальное диастолическое АД (ДАД) — 100 мм рт. ст., минимальное ДАД — 75 мм рт. ст. Среднесуточное САД — 150 мм рт. ст., среднесуточное ДАД — 90 мм рт. ст. Суточный индекс САД — 3% («non-dipper»).

Консультация окулиста. Ангиопатия сосудов сетчатки глаз 2 степени.

Эхокардиография (ЭхоКГ). Толщина задней стенки ЛЖ — 1,35 см, толщина межжелудочковой перегородки — 1,3 см. Индекс массы миокарда — 130 г/м². Фракция выброса — 65%. Гипертензивное сердце.

Дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных сосудов. Толщина интим-медиа слоя в районе бифуркации сонных артерий — до 1,1 мм. Ангиоспазм I стадии.

Надійний і тривалий контроль

Занідіп® — оригінальний лерканидіпін

Інформація про лікарські засоби для професіоналів охорони здоров'я. Занідіп®, таблетки, вкриті оболонкою, по 10 мг. Р.п. в Україні UA/11126/01/01 до 09.10.2020. Занідіп®, таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг. Р.п. в Україні UA/11126/01/02 до 09.10.2020. Характеристика і лікувальні властивості. Занідіп® застосовується для лікування есенційної гіпертензії легкого або помірного ступеня тяжкості. Лерканидіпін — селективний антагоніст кальцію з переважною дією на судини. Механізм дії обумовлений прямим релаксуючим впливом на гладкі м'язи судин, за рахунок чого зменшується загальний судинний периферичний опір. Лерканидіпін має пролонговану гіпотонічну дію і не надає негативних міотропних ефектів внаслідок його високої судинної селективності. Можлива побічна дія: головний біль, запаморочення, периферичні набряки, тахікардія, посилене серцебиття, прилив крові до обличчя, сонливість, стенокардія, нудота, диспепсія, діарея, біль в епігастрії, блювання, висип, міалгія, поліурія, астения, стомлюваність та ін. Для докладної інформації ознайомтеся з інструкцією для застосування препарату. Категорія відпуску лікарського засобу. За рецептом. Власник реєстраційного посвідчення: Рекордатеї Аїленд Лтд, Ірландія. Виробник: Рекордатеї Індустрія Хіміка е Фармацевтіка С.п.А., Італія. Затверджено до друку: вересень 2017 р. ТОВ «РЕКОРДАТІ УКРАЇНА»: вул. Глибочицька, 40, м. Київ, 04050. Тел.: (044) 3511863.

Консультація невропатолога. Гипертоническая и атеросклеротическая энцефалопатия III стадии.

Сцинтиграфия почек. Снижение секреторно-экскреторной функции правой почки. Объем клубочковой фильтрации снижен на 25% относительно левой почки и должной величины клубочковой фильтрации.

Протокол компьютерной томографии почек с контрастированием. Аномалия развития — дополнительные артерии почек. Неполное удвоение лоханочно-мочеточникового сегмента обеих почек. Двусторонняя поясничная дистопия почек.

Диагноз. Гипертоническая болезнь, III стадия, 3 степень. Гипертензивное сердце. Гипертрофия ЛЖ.

Сердечная недостаточность, I стадия, II функциональный класс по NYHA, с сохраненной систолической функцией.

Гипертоническая и атеросклеротическая энцефалопатия III стадии.

Хроническое заболевание почек (ХЗП) III стадии. Аномалия развития почек: неполное удвоение лоханочно-мочеточникового отдела, дополнительные артерии почек.

С помощью Фрамингемской шкалы можно определить риск развития инсульта у пациентки в ближайшие 10 лет в баллах: возраст 74 лет — 5 баллов; САД 193 мм рт. ст. — 7 баллов; отсутствие сахарного диабета — 0 баллов; отсутствие курения — 0 баллов; наличие АГ — 2 балла; отсутствие фибрилляции предсердий — 0 баллов; гипертрофия ЛЖ — 6 баллов. Итого риск развития инсульта в течение ближайших 10 лет у данной пациентки составляет 30 баллов, то есть более 84%.

До консультации больная получала эналаприл с гидрохлортиазидом, ацетилсалициловую кислоту, которые не защищали от поражения органов-мишеней. Проявлениями поражения органов-мишеней у пациентки являются: ангиопатия сосудов сетчатки глаз, гипертрофия ЛЖ, гипертоническая и атеросклеротическая энцефалопатия III стадии, перенесенная ТИА, снижение СКФ.

Какой метод лечения выбрать для защиты органов-мишеней? Учитывая перенесенную ТИА и ХЗП III стадии, больная относится к категории очень высокого кардиоваскулярного риска, вследствие чего нуждается в комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании с антиатеросклеротической и антитромбоцитарной. Данные некоторых метаанализов позволяют предположить, что БКК обладают более выраженной эффективностью в профилактике инсультов. Скорее всего, данное преимущество связано как со снижением уровня АД, так и с влиянием на мозговое кровообращение. Следует отметить, что в исследованиях, в которых применялись также диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БКК продемонстрировали большую эффективность, чем бета-блокаторы, в замедлении прогрессирования атеросклероза сонных артерий и уменьшении гипертрофии ЛЖ.

Известно, что антигипертензивное действие БКК лерканидипина сохраняется в течение суток вследствие высокой липофильности и накопления в мембранах гладкомышечных клеток. Это позволяет данному препарату активно влиять на пораженные атеросклерозом сосуды, что актуально для нашей больной, и уменьшать общее периферическое сосудистое сопротивление на уровне артериол. Большинство БКК не оказывают влияния на протеинурию и микроальбуминурию. Ценным свойством лерканидипина является его благоприятное влияние на почечный кровоток, что проявляется снижением внутриклубочкового давления и уменьшением альбуминурии, что также является важным ввиду наличия у пациентки патологии почек.

Эффективность и благоприятный профиль переносимости лерканидипина были доказаны в рандомизированных исследованиях.

Эффективность антигипертензивного препарата определяется не только контролем АД, но и его переносимостью. Наличие неблагоприятных событий может быть одной из основных причин плохого соблюдения пациентом предписанной терапии. Таким образом, использование хорошо переносимых лекарств может привести к лучшей приверженности пациентов и, вероятно, к лучшему контролю АД.

С другой стороны, при обычном лечении различные антигипертензивные препараты очень редко достигают контроля АД более чем на 30–40% при использовании в режиме монотерапии.

Результаты исследования LAURA показали, что лерканидипин обладает хорошей антигипертензивной эффективностью у пациентов с различными уровнями сердечно-сосудистого риска. Фактически лерканидипин продемонстрировал большую эффективность у пациентов с более высоким уровнем сердечно-сосудистых рисков, что ассоциируется с более высокими значениями САД и ДАД на исходном уровне. Среднее снижение САД и ДАД составило -18,5/-13,8 мм рт. ст. в группе с низким риском по сравнению с -27,4/-17,4 мм рт. ст. в группе с очень высоким риском. Более того, большинство пациентов получали только лерканидипин (18% пациентов нуждались в добавлении другого антигипертензивного препарата для достижения хорошего контроля АД), включая группу высокого риска. Результаты этого исследования подтверждали данные ранее проведенных исследований.

Был сделан вывод, что лерканидипин характеризуется лучшей переносимостью, а его применение ассоциируется с более низким риском развития побочных реакций, связанных с вазодилатацией, по сравнению с другими антигипертензивными препаратами.

Эффективность лерканидипина, оцениваемая у пациентов разного возраста, включая лиц старше 60 лет, и минимальное количество побочных реакций позволяет рекомендовать данный препарат у пожилых пациентов.

На основании приведенных данных нами была выбрана комбинация антигипертензивной терапии лерканидипин (Занидип®, Recordati Group, Италия) + эналаприл на фоне антиатеросклеротической и антитромбоцитарной терапии.

Результаты терапии

Через неделю сочетанного приема лерканидипина и эналаприла у больной снизился уровень АД до 150/90 мм рт. ст., а через 2 нед был достигнут целевой уровень 140/90 мм рт. ст.

Повторное суточное мониторирование уровня АД через 1 мес зарегистрировало нормализацию суточного профиля АД (суточный индекс — 14%). Среднесуточное САД — 135 мм рт. ст. и ДАД — 85 мм рт. ст.

Через 3 мес комбинированного лечения лерканидипином и эналаприлом на ЭхоКГ было выявлено уменьшение толщины задней стенки ЛЖ с 1,35 см до 1,3 см, а также толщины межжелудочковой перегородки с 1,3 до 1,2 см. Индекс массы миокарда уменьшился на 15%. Фракция выброса сохранялась прежней — 65%.

Выводы

Применение препарата Занидип® (Recordati Group, Италия) в комбинации с эналаприлом способствует достижению целевого уровня АД, уменьшению гипертрофии ЛЖ и профилактике инсульта у больных АГ.

Список литературы находится в редакции.

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 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 — 330 грн
- на 6 місяців — 660 грн
- на 12 місяців — 1320 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/п 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 — 280 грн, на півріччя — 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс — **37635**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 280 грн, на півріччя — 140 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 — 280 грн, на півріччя — 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс — **37639**

Періодичність виходу — 6 разів на рік

Вартість передплати на рік — 420 грн, на півріччя — 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс — **37633**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 280 грн, на півріччя — 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс — **37634**

Періодичність виходу — 5 разів на рік

Вартість передплати на рік — 350 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс — **37638**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 280 грн, на півріччя — 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс — **37631**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 280 грн, на півріччя — 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Передплатний індекс — **49561**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 280 грн, на півріччя — 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс — **86683**

Періодичність виходу — 3 рази на рік

Вартість передплати на рік — 210 грн

Журнал «Серцева недостатність»

Передплатний індекс — **49291**

Періодичність виходу — 3 рази на рік

Вартість передплати на рік — 210 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/п 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

Годасал: прогледение жизни пациентов с высоким риском тромбозмболических осложнений

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущими причинами смерти во всем мире. Так, в 2008 г. от ССЗ умерло более 17 млн человек. Из них свыше 3 млн приходится на возрастные группы до 60 лет и в значительной степени могли быть предотвращены. Процентная доля случаев преждевременной смерти от ССЗ варьирует от 4% в странах с высоким уровнем дохода до 42% в странах с более низкими доходами населения [1]. Эксперты видят возможность снизить бремя для здоровья пациентов, их семьи и общества, обусловленное ССЗ, за счет профилактических стратегий общепопуляционного характера и улучшения доступа к индивидуальной медико-санитарной помощи.

Важным компонентом первичной и особенно вторичной профилактики ССЗ, а также их осложнений является антиагрегантная терапия. Среди препаратов, используемых для ее проведения, позиции золотого стандарта закрепила за собой ацетилсалициловая кислота (АСК). АСК, несмотря на более чем 50-летний опыт применения, и сегодня остается одним из наиболее востребованных препаратов в кардиологии, а среди мероприятий с адресным подходом при ССЗ входит в группу «наиболее выгодных вложений» — так в документе ВОЗ обозначены научно обоснованные и экономически эффективные вмешательства для улучшения достижений в области здоровья.

Увеличение частоты назначения АСК хорошо просматривается с возрастом. Так, в возрастной группе 50-59 лет АСК получают 24% лиц, в возрасте 70-79 лет — 48%, что связано, прежде всего, с необходимостью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Согласно экспертным оценкам терапия в составе АСК, статина и двух гипотензивных средств может значительно снижать вероятность смерти от ССЗ у лиц с высоким кардиоваскулярным риском. Применение этой схемы для пациентов в возрасте от 40 до 79 лет позволяет в течение последующих 10 лет предотвратить приблизительно 1/5 случаев смерти от осложнений ССЗ, из них 56% приходится на долю лиц в возрасте моложе 70 лет. На индивидуальном уровне АСК рассматривают как основу профилактики рецидивов и осложнений при установленном диагнозе ССЗ. **Применение АСК лицами, перенесшими острый инфаркт миокарда (ИМ), сохраняет жизнь каждому пятому из них.** При вторичной профилактике ССЗ одновременно с АСК рекомендуются бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и гиполипидемические препараты. Доказано, что каждый из препаратов данной схемы способен снизить риск повторных эпизодов ССЗ на 25%, в том числе у пациентов с сахарным диабетом. Важно то, что конечный эффект каждого препарата не зависит от других факторов, поэтому их применение, например, одновременно с отказом от курения позволяет дополнительно улучшить прогноз, предотвратив около 75% повторных кардиоваскулярных нарушений.

Таким образом, для профилактики сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), цереброваскулярной болезнью и другими состояниями с риском тромботических осложнений АСК назначают долгосрочно в качестве препарата, влияющего на прогноз. Благодаря активному клиническому изучению АСК не только доказана ее эффективность в предупреждении тромбоза, но и определены наиболее оптимальные дозы — 75-325 мг при использовании с антиагрегантной целью.

В то же время АСК-терапия связана с развитием нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), наиболее опасными из которых являются желудочно-кишечные кровотечения, в ряде случаев даже оказывающиеся фатальными. Согласно

данным систематического обзора, охватившего 39 крупных исследований в период с 1946 по 2015 г., авторы пришли к выводу, что при длительном использовании АСК в низких дозах (75-325 мг в сутки) относительный риск желудочно-кишечных кровотечений увеличивается примерно на 40%. Так, по расчетным данным, частота таких кровотечений составляет 0,48-3,64 случая на 1000 человеко-лет, а общая оценка частоты случаев кровотечений — 1,4 (95% доверительный интервал, ДИ 1,2-1,7). Показатели с уточнением локализации кровотечения — верхние или нижние отделы пищеварительного тракта — составили 2,3 (2,0-2,6) и 1,8 (1,1-3,0) соответственно. Любая из низких доз АСК и продолжительность приема не оказывали влияния на частоту кровотечений.

Кровотечения из ЖКТ возникают на фоне гастроэнтеропатии, которая из всех побочных действий АСК встречается наиболее часто. Изжогу, отрыжку, тошноту, рвоту, боли и дискомфорт в эпигастрии отмечают более половины пациентов, принимающих АСК, что значительно ухудшает качество их жизни и может быть причиной отказа от лечения. Поражение желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), которое беспокоит пациентов диспептическими симптомами, может быть визуализировано при эндоскопии в виде эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки. Гастротоксичность АСК была доказана еще в 30-е гг. XX века, позже стали говорить и о возможной энтеропатии. Однако начало изучения поражений такого типа относится к концу 1970-х — началу 1980-х гг., когда нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе и АСК, вышли на одно из первых мест по популярности в клинической практике.

К факторам риска возникновения НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии относятся возраст старше 60 лет, инфицирование *Helicobacter (H.) pylori*, пептическая язва в анамнезе, сочетанный прием с другими НПВП, клопидогрелем, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, глюкокортикоидами, почечная и печеночная недостаточность и др. И, безусловно, решение о назначении АСК должно приниматься индивидуально для каждого пациента с учетом показаний и возможных противопоказаний. Ключевое значение здесь приобретает соотношение пользы от назначения препарата и риска, связанного с его применением. Как видим, негативное влияние АСК на состояние пищеварительного тракта может лимитировать ее использование, поэтому перед врачами стоит клиническая задача предупреждения медикаментозной гастроэнтеропатии. С практической точки зрения все пациенты, получающие АСК-терапию, особенно при сочетании нескольких факторов риска, нуждаются в мероприятиях, устраняющих возможность формирования желудочно-кишечных осложнений.

Согласно общепризнанной концепции токсичность АСК относительно пищеварительной системы реализуется через местные и системные эффекты. Непосредственное повреждение

тканей возможно при прямом контакте с АСК. Этот процесс происходит при желудочном pH <3,5. И все же центральным звеном патогенеза НПВП-индуцированных гастроэнтеропатий считают системное действие, обусловленное необратимым ингибированием АСК ферментов циклооксигеназы 1 типа (ЦОГ-1) и в меньшей степени ЦОГ-2. Ингибирование ЦОГ-1 блокирует процесс локального синтеза протекторных простагландинов, физиологическая роль которых заключается в поддержании адекватного кровотока микроциркуляторного русла в стенке желудка, обеспечении процессов пролиферации и миграции эпителиальных клеток, стимуляции выработки компонентов слизи (муцина, фосфолипидов) и бикарбонатов. Эти факторы считают основным защитным барьером слизистой оболочки желудка, обеспечивающим ее целостность.

Доказано, что значительное улучшение желудочно-кишечной переносимости при АСК-терапии обеспечивает эрадикация *H. pylori*. Согласно положениям Киотского глобального консенсуса 2015 г. *H. pylori*-ассоциированный гастрит рассматривается как инфекционное заболевание. Его лечение требуется, даже если у пациента нет симптомов и вне зависимости от наличия, например, пептической язвы или рака желудка (уровень рекомендации — сильный; уровень доказательности — высокий; уровень согласованности — 100%). Всем пациентам, инфицированным *H. pylori*, должна быть предложена эрадикационная терапия. Исключения составляют случаи, когда присутствуют противоположные мнения на этот счет, наличие коморбидности, высокой вероятности реинфекции в популяции, а также других приоритетов в здравоохранении и финансовых затрат. Это обусловлено тем, что *H. pylori* вызывает хронический гастрит, который имеет прогрессирующий характер поэтапных изменений от активного воспаления до атрофии с формированием дисплазии желудочного эпителия, ведущей к раку желудка. Персистенция бактерии в слизистой оболочке желудка и ДПК приводит к разрыхлению покровного эпителиального слоя с изменением так называемого слизистого одеяла над ним. Собственное негативное действие АСК накладывается на ослабленную *H. pylori* слизистую оболочку гастродуоденальной зоны с уже пострадавшими факторами защиты. При этом наблюдаются повышение активности воспалительного процесса и усугубление разрушительных процессов с образованием множественных поверхностных эрозий геморрагического характера либо единичных язв. Повреждение чаще локализуется в желудке, преимущественно в антральном или препилорическом отделе.

Эрадикация *H. pylori* обеспечивает стабилизацию и улучшение функций слизистой оболочки желудка и ДПК, восстановление ее физиологических защитных механизмов противодействия контактным раздражителям. Поэтому при планировании долгосрочной терапии АСК необходимо определить *H. pylori* — статус пациента и при наличии инфекции провести ее эрадикацию по современным схемам,

рекомендованным консенсусом Маастрихт V / Флоренция. Устранение *H. pylori* по продолжительности является коротким лечением, с приемлемым соотношением цены и высокой вероятностью предупреждения нежелательных событий в пищеварительной системе. При сохранении *H. pylori*-инфекции риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ на фоне приема низких доз АСК возрастает в 5 раз.

Для повышения безопасности долгосрочного приема АСК из дополнительных лекарственных средств используются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Это хорошо известный класс антисекреторных препаратов, механизм действия которых реализуется за счет блокирования протонной помпы (H^+ / K^+ -АТФазы) париетальных клеток слизистой оболочки желудка и уменьшения таким образом секреции соляной кислоты. Сегодня ИПП являются наиболее результативными лекарственными средствами этой направленности действия. Их применение значительно снижает риск гастродуоденальных кровотечений. Так, в ретроспективном исследовании, включившем анализ 2367 случаев наблюдений, было показано, что увеличение использования ИПП с 4,6 до 30,8% пациентами, получающими НПВП или низкие дозы АСК, привело к снижению показателя кровотечений из верхних отделов ЖКТ со 160 до 23,2 в расчете на 100 тыс. населения в год. Что касается антисекреторных препаратов других групп (H_2 -блокаторы гистаминовых рецепторов, антациды и др.), то в этой ситуации они, как правило, малоэффективны.

Вместе с тем в последние годы появились сомнения относительно рациональности ИПП-сопровождения АСК и клопидогреля, в частности с использованием омепразола или эзомепразола. Результаты некоторых исследований дают основание предполагать наличие конкурентного межлекарственного взаимодействия за счет пересечения метаболических путей препаратов. Снижение вследствие этого антитромбоцитарного эффекта увеличивает риск неблагоприятных исходов, обусловленных активацией свертывания крови. Кроме того, продолжается сбор данных, касающихся возможного прямого влияния ИПП на увеличение частоты кардиоваскулярных событий независимо от возраста и приема АСК или клопидогреля, а также ассоциации ИПП с повышением риска развития когнитивных нарушений, инсульта, деменции, хронической болезни почек, микроскопического колита, миопатии.

Эксперты сходятся на том, что врачам следует соблюдать осторожность и назначать ИПП только при наличии у пациента очевидных проблем со стороны ЖКТ. Если кислотосупрессия все же необходима и оправдана, следует избегать назначения омепразола, отдавая предпочтение другим ИПП, например пантопразолу, который имеет наиболее низкую аффинность к печеночной цитохром-P450-ферментной системе и поэтому не дает клинически значимых перекрестных реакций с другими лекарственными средствами.



М.Б. Щербинина

Одним из возможных путей уменьшения негативного влияния на ЖКТ рассматривают выбор оптимальной лекарственной формы АСК. В настоящее время врачи обычно прибегают к назначению или кишечнорастворимых форм (КРФ) АСК, или буферных форм, в которых АСК сочетается с невсасывающимися антацидами (например, гидроокисью магния). Предполагалось, что эти формы АСК будут иметь меньшие последствия токсического воздействия на ЖКТ из-за ослабления прямого раздражающего действия на слизистую оболочку: в первом случае — за счет предотвращения прямого контакта АСК со стенкой желудка (всасывание препарата происходит в тонком кишечнике), во втором — вследствие защитных свойств буферного компонента. Однако из-за ряда особенностей реализации фармакологического действия этих лекарственных форм АСК сохраняются противоречивые мнения относительно целесообразности их использования.

Так, АСК абсорбируется из желудка путем пассивной диффузии в негидролизованном виде при сохраненной кислой среде желудка. При высвобождении АСК в тонком кишечнике в случае применения КРФ биодоступность может снижаться за счет гидролиза АСК с участием кишечных гидролаз и щелочной среды кишечника. Следствием этого является потеря эффективности действия препарата по блокированию образования тромбосана A_2 , усиливающего агрегацию тромбоцитов и вызывающего резкую вазоконстрикцию. Не оправдались надежды и на более низкую гастроинтестинальную токсичность КРФ: не было подтверждено снижение риска кишечного-желудочных кровотечений. При эндоскопической оценке воздействия КРФ или буферных форм АСК на слизистую оболочку ЖКТ установлено, что КРФ вызывает значительное увеличение частоты развития эрозивно-язвенных поражений тонкого кишечника. В исследовании с участием 1402 пациентов, получающих низкие дозы АСК, показано, что частота кровотечений с локализацией источника в желудке или ДПК одинакова, а риск развития анемии несколько выше при использовании КРФ по сравнению с обычной АСК. Таким образом, применение КРФ не повышает безопасность АСК.

Что касается буферных форм, то относительно них также остается много вопросов. Хорошо известно, что длительное применение антацидов снижает концентрацию салицилатов в крови пациентов. Это происходит из-за увеличения их почечного клиренса вследствие подщелачивания мочи антацидами. Нестабильная концентрация действующего вещества в крови снижает надежность препарата в отношении его эффективности. Как и при КРФ, снижение терапевтической эффективности АСК означает ее неспособность предотвратить тромботические осложнения, что недопустимо, учитывая, что АСК назначается пациентам, которые нуждаются в постоянной надежной антиагрегантной защите. Также имеются данные об увеличении частоты осложнений со стороны ЖКТ при использовании буферных форм АСК. В частности, по результатам систематического обзора, включившего 17 оригинальных эпидемиологических исследований, опубликованных в период с 1990 по 2001 г., относительный риск развития осложнений со стороны ЖКТ при применении обычных, КРФ и буферных форм АСК составляет 2,6 (95% ДИ 2,3-2,9); 2,4 (95% ДИ 1,9-2,9) и 5,3 (95% ДИ 3,0-9,2). Косвенным подтверждением сложности оценки использования сочетания АСК + антацид является тот факт, что ни один подобный препарат не одобрен для применения крайне щепетильным Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA).

Таким образом, подходы, предлагаемые с точки зрения повышения безопасности ЖКТ, пока не могут полностью удовлетворить ни врачей, ни пациентов. Объяснение

этому факту кроется в особенностях развития АСК-индуцированной гастроэнтеропатии, обусловленной, прежде всего, ингибированием ЦОГ-1 с последующим изменением баланса простагландинов, а это неизбежное системное действие АСК. В то же время ключевым условием продления жизни пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений является надежная долгосрочная АСК-терапия. И здесь нужно учитывать тот факт, что, испытывая неприятные симптомы со стороны ЖКТ и опасаясь побочных эффектов, пациенты могут нерегулярно принимать препарат или самостоятельно прерывать лечение, что приводит к негативным результатам. Так, результаты анализа, включившего 50 279 пациентов с высоким или средним кардиоваскулярным риском, показали исходы несоблюдения режима приема АСК при вторичной профилактике. У таких пациентов отмечалось трехкратное повышение риска развития серьезных кардиальных осложнений при ИБС до и сразу после баллонной коронарной ангиопластики, остром коронарном синдроме или имплантации стентов с лекарственным покрытием. Наиболее тяжелыми были последствия отмены АСК у пациентов с внутрикоронарными стентами.

Механизм антитромбоцитарного действия АСК основан на необратимом ингибировании ЦОГ-1 в тромбоцитах. Поскольку безъядерные тромбоциты не обладают способностью ресинтезировать этот фермент, продукция тромбосана A_2 (индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции) становится невозможной в течение 7-10 дней. Это временной период, в течение которого происходит обновление пула тромбоцитов, после чего вновь необходимо обеспечить блокаду ЦОГ-1 в тромбоцитах обновленного пула, что и требует постоянного приема АСК. Поэтому у таких пациентов часто наблюдают синдром рикошета — развитие острого коронарного синдрома уже через 9 дней после отмены АСК, а cerebro-vasкулярные осложнения — в среднем через 14 дней. Установлено, что через 31-180 дней после прекращения приема АСК в 1,5 раза повышается риск развития ИМ и смерти от ИБС.

Понимая, что на эффективность долгосрочной терапии АСК значительно влияет соблюдение комплаенса, принципиально важно использовать форму АСК с улучшенной желудочно-кишечной переносимостью. Даже при допущении сопоставимой с обычной АСК безопасности обеспечение комфортного состояния пациента значительно повышает приверженность пациента к лечению.

Возможности снижения риска гастроэнтеропатии и уменьшения выраженности диспепсических расстройств были учтены при создании особой лекарственной формы АСК, представляющей комбинацию АСК и аминокислоты глицина. На фармацевтическом рынке Украины этот препарат зарегистрирован под названием Годасал® (Dr. R. Pflieger, Германия). Годасал® выпускается в таблетках с улучшенными органолептическими свойствами, в 1 таблетке препарата содержится 100 мг АСК. Мы хотели бы привлечь внимание врачей к этому препарату, поскольку в нем удачно воплотились современные требования, позволяющие проводить долгосрочную АСК-терапию с достижением желаемого профилактического эффекта у пациентов с риском тромбоэмболических осложнений.

Известно, что таблетки АСК различаются по плотности вследствие использования разных производственных технологий и вспомогательных веществ. При этом нахождение неизмельченной таблетки на одном месте в ротовой полости, желудке или кишечнике на протяжении более 2 мин повышает вероятность разрушений внутреннего покрова ЖКТ. Этот дополнительный к системному действию повреждающий механизм связан с локальным воздействием АСК на клетки слизистой оболочки в результате обратной диффузии ионов H^+ и возбуждения болевых рецепторов стенки желудка. Учитывая вероятность прямого повреждающего действия АСК, были

рассмотрены варианты уменьшения времени контакта препарата и слизистой оболочки пищеварительного тракта. Для решения этой задачи необходимо обеспечить повышение растворимости и ускорение всасывания АСК при попадании в организм человека. Изучение физико-химических свойств молекулы показало, что достичь таких изменений возможно при одновременном использовании АСК и аминокислот. Из последних был выбран глицин — простейшая алифатическая аминокислота, единственная протеиногенная аминокислота, не имеющая оптических изомеров. Такая характеристика обеспечивает стабильное физиологическое действие глицина.

Глицин входит в состав разнообразных белков и биологически активных соединений; имеет сладковатый вкус, что отражается в его названии (от др.-греч. *glycys* — сладкий); хорошо известен в медицине в качестве ноотропного лекарственного средства. Создание комбинации АСК и глицина в одной таблетке позволило достичь ряда преимуществ по сравнению с другими препаратами АСК. Первое, что сразу замечает пациент, когда таблетка обычной АСК растворяется во рту, — лекарство можно распробовать на вкус и его частички пристаут к слизистой оболочке полости рта. Однако если взять таблетку АСК с добавлением глицина, то вкуса АСК не ощущается и, главное, частички не прилипают к слизистой, растворяясь во рту в течение нескольких секунд даже без употребления воды. В дальнейшем системное применение АСК и глицина не вызывает у пациентов ощущения дискомфорта пищеварения. Так, детальное изучение 50 случаев с оценкой состояния желудка не выявило следов присутствия лекарственных средств или какого-либо раздражения. Более того, когда данный препарат давали пациентам, имевшим желудочно-кишечную непереносимость АСК, его ежедневные дозы не сопровождалось появлением жалоб со стороны органов пищеварительной системы.

Объяснение такого феномена кроется в физических особенностях взаимодействия активных компонентов. Во-первых, в растворе глицина возрастают степень и скорость растворения АСК, а следовательно, уменьшается время контакта с поверхностью слизистых; во-вторых, глицин легко адсорбируется на кристаллах АСК в виде тонкой пленки, при этом более 60% АСК представлено в виде мелкой фракции (<0,3 мм). Кроме того, глицин проявляет эффекты pH-буфера, что в комплексе способствует защите слизистых оболочек желудка и ДПК, в том числе при длительном применении. Полагают, что именно эти особенности способны изменять процесс взаимодействия между АСК и слизистыми оболочками пищеварительного тракта. Нужно отметить, что хорошая переносимость данной комбинации сохраняется независимо от способа приема таблеток, которые можно принимать традиционным способом (глота и запивая водой), разжевывая или рассасывая без воды.

Очень важно, что в предложенной комбинации с улучшением ряда физических свойств не изменяются фармакокинетика АСК и ее основного метаболита — салициловой кислоты, а также способность блокировать агрегацию тромбоцитов, то есть препарат является надежным антитромботическим средством.

Было изучено влияние приема АСК в сочетании с глицином (500 мг АСК + 250 мг глицина) по сравнению с монопрепаратом АСК с привлечением 20 здоровых добровольцев в возрасте 20-35 лет, разделенных на 2 равные группы. Продолжительность наблюдения составила 4 нед. В качестве способа контроля состояния слизистой оболочки желудка и ДПК использовали гастродуоденоскопию, которую выполняли до начала и повторяли через 7, 14

Продолжение на стр. 66.

Годасал®
ацетилсалициловая кислота

Містить у своєму складі допоміжну речовину глицин, яка покращує органолептичні властивості таблетки, сприяє розчинненню ацетилсалицилової кислоти та є pH-буфером¹

Гліцин захищає слизові оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки при довготривалому застосуванні ацетилсалицилової кислоти¹

Переносимість препарату Годасал® була визнана "відмінною" та "доброю" у 98,6 % лікарів та у 98,0 % пацієнтів²

Годасал®
Ацетилсалицилова кислота
Антиагрегантний (антитромботичний) засіб
50 таблеток
1 таблетка містить 100 мг ацетилсалицилової кислоти

Годасал®
Ацетилсалицилова кислота
Антиагрегантний (антитромботичний) засіб
20 таблеток
1 таблетка містить 100 мг ацетилсалицилової кислоти

Годасал®
Лікарська форма. Таблетки. Склад. Діюча речовина: ацетилсалицилова кислота; 1 таблетка містить 100 мг ацетилсалицилової кислоти. Фармакотерапевтична група. Антиагрегантні засоби. Антиагреганти. Код АТС B01A C06. Показання. Для зниження ризику смерті у пацієнтів з підозрою на гострий інфаркт міокарда; захворюваності і смерті у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда; транзиторних ішемічних атак (ТІА) та інсульту у пацієнтів з ТІА; захворюваності і смерті при стабільній і нестабільній стенокардії; інфаркту міокарда у пацієнтів з високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень та у осіб із багаторазовим ризиком серцево-судинних захворювань. Для профілактики: тромбозів і емболій після операцій на судинах; тромбозу глибоких вен і емболій легень після дооперативної імобілізації. Для вторинної профілактики інсульту. Побічні ефекти. Вивчення інформації про побічні ефекти знаходиться в інструкції для медичного застосування. Протипоказання. Глиперутимість до ацетилсалицилової кислоти, інших салицилатів або до будь-якого компонента препарату; астма, спричинена застосуванням салицилатів або речовин з подібною дією, особливо НПЗЗ в анамнезі; гострі пептичні виразки, геморагічний діатез, ниркова недостатність тяжкого ступеня, лінійкова недостатність тяжкого ступеня, серцева недостатність тяжкого ступеня, комбінація з метотрексатом у дозуванні 15 мг/тиждень або більше, III тримістр вагітності. Категорія випуску. Без рецепта – таблетки № 20. За рецептом – таблетки № 50. Інформація наведена скорочено.³ Перед застосуванням лікарського засобу ознайомтеся, будь-ласка, з інструкцією.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Годасал®
² Kucicha W, Rakitas R, Haselmann J, Schwantes U, Bredin HK. Acetylsalicylic acid tablets with glycine improve long-term tolerability in antiplatelet drug therapy: results of a noninterventional trial // *Adv. Ther.* – 2003 – Sep-Oct; 20 (5) – P. 237-245. Дослідження проводилося з препаратом Godamed 100 TAD, "Dr. R. Pflieger Chemische Fabrik GmbH", зареєстрованим в Україні під назвою Годасал®
³ Інформація про лікарський засіб для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних урядових та лікарів, а також для розповсюдження на сайтах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Точна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Назва МОЗ України №429 від 24.05.2013. РПТ. № 104/7763/01/01

Виробник: Dr. R. Pflieger Chemische Fabrik GmbH, Ексклюзивний дистрибутор: PRO.MED.CS Praha a.s.
Телефон 177-1-3400, 142-00 Praha 4, Czech Republic, promed.cz, www.promedcs.com

PRO.MED.CS
Praha a.s.

М.Б. Щербинина, д. мед. н., професор,
Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара

Годасал: пролонгация жизни пациентов с высоким риском тромбозомболических осложнений

Продолжение. Начало на стр. 64.

и 28 дней на фоне приема препаратов. Самочувствие пациентов в динамике регистрировали с помощью опроса.

В результате исследования было обнаружено, что прием обоих препаратов АСК (с глицином и без него) сопровождался изменениями в слизистой оболочке верхних отделов пищеварительного тракта, при этом отмечены

до 6,6%), а процент пациентов вообще без жалоб возрос более чем в 2 раза — с 28,2 до 60,6%. Кроме того, средний процент пациентов, сообщавших о любых желудочно-кишечных симптомах как о «постоянных», снизился с 8,5 до 0,5%. Переносимость комбинации АСК + глицин оценили как «отличную» или «хорошую» 98% пациентов и 98,6% врачей (табл.). Желудочно-кишечная переносимость стала причиной преждевременной отмены препарата лишь у 4 пациентов.

Таблица. Оценка переносимости препарата АСК + глицин согласно опросу врачей и пациентов

Оценка	Врачи (n, %)	Пациенты (n, %)
Отлично	730 (64,3)	693 (61,1)
Хорошо	390 (34,3)	419 (36,9)
Средне	10 (0,9)	13 (1,1)
Плохо	3 (0,3)	4 (0,4)
Нет данных	2 (0,2)	6 (0,5)
Всего	1135 (100,0)	1135 (100,0)

значительные межгрупповые различия переносимости терапии. Оказалось, что у добровольцев группы АСК + глицин не наблюдалось диспепсических симптомов, в то время как 9 из 10 участников группы АСК без глицина жаловались на боли в эпигастрии, ощущение тяжести, изжогу, отрыжку, тошноту, причем у некоторых пациентов наблюдалось одновременно несколько симптомов.

Учитывая, что пациенты часто отказываются принимать АСК именно по причине возникновения жалоб со стороны ЖКТ, лучшая переносимость препарата в группе АСК + глицин обеспечивает более высокий комплаенс, что является весомым фактом при долгосрочном применении АСК, особенно с целью профилактики ССЗ.

Результаты длительного наблюдательного исследования с участием 1135 пациентов (из них 42% мужчин), получавших препарат АСК + глицин, подтвердили явно улучшившуюся переносимость со стороны ЖКТ по сравнению с обычным монопрепаратом. Средний возраст участников составил 65,8±10,9 года. Наиболее частыми показаниями к назначению АСК были нестабильная стенокардия (21,5%), хирургическое (интервенционное) вмешательство на сосудах (18,7%) и транзиторная ишемическая атака (20,7%). У пациентов в ходе опроса уточнялось, принимались ли ранее антиагреганты, какие именно и их переносимость. При помощи категорий «постоянно», «никогда», «редко», «иногда» регистрировалась частота возникновения диспепсических симптомов: изжога, отрыжка, ощущение полного желудка, жжение в верхней части живота и абдоминальная боль.

Было установлено, что до начала исследования препараты АСК принимали 65,4% пациентов, большая часть которых испытывали связанные с лечением желудочно-кишечные симптомы, а 8,5% больных описывали эти симптомы как «постоянные». Каждому пациенту подбирали индивидуальную дозировку препарата, содержащего комбинацию АСК и глицина. Большинству пациентов (87,5%) был назначен препарат, содержащий АСК в дозе 100 мг в сутки; 5,7% больных получали АСК в дозе 300 мг в сутки, оставшиеся пациенты (6,8%) получали другие дозы АСК. Средний период лечения составил 42,6 дня. В конце периода наблюдения регистрировались данные, отражающие влияние лечения на ЖКТ с точки зрения врача и пациента, наличие и характер нежелательных явлений и в случае отмены терапии — ее причины.

Анализ проведенного исследования показал, что при добавлении к приему АСК глицина число жалоб на симптомы со стороны ЖКТ значительно уменьшилось (с 34,7

Таким образом, результаты исследования показали значительное улучшение желудочно-кишечной переносимости антиагрегантной терапии после перехода с приема монопрепарата АСК на комбинацию АСК + глицин. По мнению авторов исследования, комбинация АСК + глицин имеет преимущества перед стандартными препаратами АСК, особенно у пациентов с неблагоприятным опытом применения антиагрегантов, поскольку хорошая переносимость является необходимым условием для долгосрочной приверженности пациента к терапии и достижения наилучших возможных эффектов лечения.

В то же время хорошая субъективная переносимость АСК в сочетании с глицином не является поводом оставлять без внимания этих пациентов, поскольку морфологические изменения гастродуоденальной зоны имеют место и в этом случае. Необходимо помнить, что единственным достоверным методом диагностики и контроля НПВП-индуцированных гастроэнтеропатий является эндоскопическое исследование.

Подводя итоги, можно сказать, что назначение препарата Годасал является хорошей возможностью решения ряда проблемных ситуаций, возникающих в ходе долгосрочной низкодозовой АСК-терапии. Основные характеристики этой формы базируются на свойстве глицина адсорбироваться на кристаллах АСК в виде тонкой пленки. Улучшенные органолептические свойства таблеток, несколько способов их приема (традиционный — глотая и запивая водой, путем разжевывания или рассасывания без воды) обеспечивают гибкость в создании максимального комфорта пациенту в период лечения. Препарат содержит дозу АСК, адекватную для обеспечения необходимого антитромботического эффекта; имеет установленную терапевтическую эффективность, корректирует желудочно-кишечную переносимость и обладает более благоприятным по сравнению с другими формами АСК профилем безопасности. Кроме того, и что немаловажно, цена препарата доступна большинству украинских пациентов.

Назначьте Годасал® (Dr. R. Pfleger, Германия) своим пациентам, имеющим к нему показания! Несколько ценных преимуществ перед альтернативными препаратами АСК, не содержащими глицин, позволяют повысить приверженность пациентов к терапии, а это значит, что есть возможность снижения кардиоваскулярного риска и надежда предотвратить большую часть сердечно-сосудистых событий со смертельным и несмертельным исходом.

Список литературы находится в редакции.



ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

За підтримки: Президент України, Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації

Під патронатом: Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, Національної академії медичних наук України

Організатори: НМАПО імені П. Л. Шуплика, LMT, Компанія LMT

ІMF IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

НСМ МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

25-27 квітня 2018 року

Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

КРАЇН « 35 90 » НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ « 400 950 » ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ « 15000 100 » ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

✓ **Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників**

✓ **Науково-практичні заходи**

✓ **Школи та майстер-класи на діючому обладнанні**

З питань участі у виставках: +380 (44) 206-10-16, med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99, congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

І.В. Сисоєнко: «Маємо вчитися там, де найкращий результат, повертатися додому і працювати, щоб досягти успіху в нашій державі»

Ізраїль – країна, якій попри війну, теракти, фінансову підтримку переважно оборонної галузі й жорстку економію коштів вдалося створити одну з найбільш ефективних і дієвих систем охорони здоров'я у світі та стати потужним центром медичного туризму. Про дива, які під силу ізраїльським фахівцям, складають легенди. У липні з метою обміну досвідом щодо формування законодавчого базису, принципів менеджменту в системі охорони здоров'я та розвитку реабілітаційних технологій Ізраїль відвідала Ірина Володимирівна Сисоєнко, заступник голови Комітету ВР з питань охорони здоров'я.

Екстрена медична допомога: чіткість і системність – понад усе!

У рамках візиту І.В. Сисоєнко ознайомила з роботою служби екстреної медичної допомоги. За словами пані Ірини, ця служба працює «як годинник». Діяльність чітко структуровано, буквально по секундах, що дозволяє уникнути затримок і втрати дорогоцінного часу: одразу після доставки пацієнта транспортують у відповідний блок, за допомогою пересувної апаратури йому виконують необхідні діагностичні процедури і т. ін. Надзвичайну увагу приділяють захисту здоров'я та життя як хворих, так і персоналу закладу. За дотриманням правопорядку в лікарні слідкують охоронці, до того ж зазвичай поблизу медичних установ розташовані відділи поліції.



Проблему непрофільних/необґрунтованих викликів бригади екстреної медичної допомоги, вкрай актуальну для України, в Ізраїлі вирішують за допомогою фінансових важелів: пацієнт оплачує такі послуги з власної кишені (вартість – близько 250-300 євро). Саме тому за відсутності загрози життю й потреби у невідкладному втручанні пацієнти здебільшого самостійно звертаються в приймальне відділення, доправляючись туди на власному авто або на таксі.

Здобутки у сфері реабілітації: закономірність, а не щасливий випадок

Під час візиту І.В. Сисоєнко також ознайомила з роботою реабілітаційного центру «Левінштейн» – одного з лідерів галузі та піонерів у впровадженні новітніх технологій. «Місце другого народження», «шанс повернутися до життя», «дім надії» – так називають заклад пацієнти, які отримують тут лікування. Серед них – постраждали під час військових операцій, відомі актори, телеведучі, спортсмени, звичайні люди.



Довідка «ЗУ»

«Левінштейн» (Loewenstein), найбільший в Ізраїлі автономний реабілітаційний центр (наразі в ньому 300 ліжок, найближчим часом очікується, що їхня кількість зросте до 450), був заснований у 1958 р. Заклад розташований у м. Раанана, у 20 хвилинах їзди на північ від Тель-Авіва.

У центрі проходять відновлювальне лікування дорослі та діти віком від 3 років, які постраждали в результаті

цивільних і військових аварій, стихійних лих, терористичних актів; жертви дорожньо-транспортних пригод; люди з обмеженими можливостями; особи з інвалідністю внаслідок хірургічних втручань (ампутації кінцівок), інсульту, хвороби Паркінсона, розсіяного склерозу, черепно-мозкових травм, пухлин і т. ін. (у т.ч. хворі, які перебувають у стані коми). Результативність реабілітації після черепно-мозкових травм (повернення до свідомості) – 80%, це один із найвищих показників у світі.

У центрі працюють 630 співробітників і 180 волонтерів.

Нещодавно «Левінштейн» отримав міжнародну акредитацію JCI, набравши 99,2 бала зі 100 можливих.

Філософія центру – «Максимум руху, максимум незалежності і соціальна адаптація».



Технологічне оснащення закладу вражає. Серед процедурних кабінетів – тренажерна зала, оснащена 5 модулями, які працюють за програмою Mindfit, призначеною для розвитку когнітивних навичок; роботизований тренажерний комплекс «Локомат»; кімната мультисенсорної стимуляції «Снузлін»; комп'ютерна програма Head Controlled Mouse (дає можливість працювати з комп'ютером особам з паралічем верхніх кінцівок за рахунок рухів шиї); лабораторія ерготерапії з унікальними пристроями, серед яких і розробки пацієнтів; музична студія; учбовий автомобіль. Навіть доріжки для прогулянок мають лікувальне призначення: вони створені ландшафтними дизайнерами «за рецептом» медиків – гладенькі та покриті гравієм, з підйомами та спусками чітко визначеної довжини і ширини, щоб хворі опановували навички пересування різними поверхнями. До харчування підхід теж максимально персоналізований: дієту призначають з урахуванням захворювання, індивідуальної переносимості (цукру, глютену тощо), здатності ковтати, уподобань і звичок пацієнта.

Розробки колективу в різних областях медичної реабілітології відомі, без перебільшення, усій медичній спільноті. Створена ерготерапевтами закладу Система діагностики когнітивних порушень після ушкоджень мозку LOTCA (Loewenstein Occupational Therapy Cognitive Assessment) використовується в більшості провідних світових центрів; Шкала функціональної оцінки хворих з ушкодженнями спинного мозку SCIM (Spinal Cord Independence Measure) визнана найкращою системою оцінки функціонального стану хворих у сфері спінальної реабілітації, а Шкала комунікації з пацієнтами, які демонструють мінімальну реакцію, є унікальним інструментом оцінки потенційної можливості реабілітації осіб у вегетативному стані або в стані мінімальної свідомості.

Фахівці центру «Левінштейн» переконують: те, що для хірургів, ортопедів, неврологів, – фінал, для реабілітологів – лише початок. Для кожного пацієнта розробляється індивідуальна програма відновлення за участю мультидисциплінарної команди. Це лікарі, медичні сестри, фізіолог ерготерапевти, спеціалісти з терапії працею, логопеди, психологи, соціальні працівники.

За допомогою співробітників центру хворі долають непростий шлях – від повної безпорадності до можливості

знову тримати виделку, самостійно підніматися, стояти, ходити, говорити, грати в теніс і навіть брати участь у марафонських заїгах. Зазвичай на це потрібні тижні або місяці, іноді – роки, та в більшості випадків центр «Левінштейн» пацієнти покидають самостійно, без сторонньої допомоги. Наприклад, показник відновлення здатності рухатися за наявності спінальних травм тут становить 95%.

«ЗУ»-цитатник

Неможливо зрозуміти Ізраїль, не ознайомившись з особливостями функціонування важливих закладів, до яких, безумовно, відноситься і клініка «Левінштейн». Я не впевнений, що ще де-як у світі є подібний інститут чи заклад з порятунку людей, для яких це останній шанс: вони не мають надії, віри в майбутнє, проте через деякий час, всупереч усім прогнозам, стають на ноги, починають говорити і ходити. Це наче відродження із мертвих.

Одна річ – врятувати пораненого солдата, постраждалого з тяжкою травмою, інша – подарувати їм високу якість життя. Від імені всього народу і від щирого серця хочу подякувати співробітникам центру «Левінштейн» – лікарям і медичним сестрам, які віддали своїй роботі і повертають хворих до життя!

Шимон Перес, політичний діяч, президент Ізраїлю 2007-2014 рр., колишній пацієнт центру

Особливістю клініки є мультидисциплінарний підхід: під час консилиуму присутні як лікарі, так і медичні сестри, кожен має можливість висловити власну думку щодо стратегії лікування. Усі рішення приймаються колегіально й обговорюються, а не виконуються в наказовому порядку. Це передбачає певні особливості обміну досвідом: щоб опанувати нюанси реабілітаційного процесу, недостатньо знань і навичок лише лікарів, на навчання до Ізраїлю має приїхати команда спеціалістів, у тому числі медичні сестри.

«Левінштейн» – ще й відомий академічний центр. У партнерстві з Тель-Авівським університетом, іншими вищими навчальними закладами на його базі здійснюють навчання та професійний тренінг студентів (майбутніх реабілітологів); регулярно проводять курси підвищення кваліфікації; організовують тематичні семінари та конгреси.



«Потреба в реабілітації перевищує наявну пропозицію, тому передача технологій, навчання медичних працівників є однією з форм взаємодії фахівців «Левінштейну» з представниками інших держав. Наразі узгоджено план партнерства установи з українськими фахівцями. Зокрема, відбулася телефонна розмова за участю співробітників центру «Левінштейн» і представників Українського науково-дослідного інституту протезування, протезобудування і відновлення працездатності (м. Харків). Ізраїльські експерти відповідали на дискусійні запитання, надали фахові поради українським лікарям. Також вдалося досягти домовленості про подальше навчання наших медиків експертами з Ізраїлю, – зазначила І.В. Сисоєнко. – Ми маємо вчитися там, де найкращий результат, повертатися додому і працювати, щоб досягти успіху в нашій державі. Безсумнівно, необхідно здобувати знання, переймати досвід й опановувати новітні технології (особливо в тих сферах, де Україна ще не досягла успіху), «привозити» їх додому й імплементувати у вітчизняну практику задля кращого майбутнього пацієнтів. Я докладалиму максимум зусиль, аби якнайшвидше створити заклад відповідного рівня й можливостей у нашій країні».

Підготувала Ольга Радучич

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.

Применение статинов увеличивает риск развития опоясывающего лишая

Применение препаратов, снижающих уровень липидов в крови, а именно статинов, может увеличивать риск развития опоясывающего лишая (ОЛ). К такому выводу пришли английские ученые в ходе проведения клинического исследования по типу «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>

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 составило 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 деносумаба: 0,6% (у 21 из 3325 пациентов) в группе ромосозумаба против 2,5% (у 84 из 3327) в группе плацебо; снижение риска достигло 75% (p<0,001). Частота развития побочных эффектов, в том числе гиперостоза, сердечно-сосудистых событий, остеоартрита и злокачественных новообразований, была сопоставимой в исследуемых группах.

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

Бета-блокаторы препятствуют развитию нежелательных генетических изменений при сердечной недостаточности

Бета-блокаторы (ББ) – 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 ББ. 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 ББ в профилактике сердечно-сосудистых событий. «Подавление экспрессии патологических генов ББ каким-то образом приводит к кардиопротекторному 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).

ББ снижают потерю костной ткани, вызванную антидепрессантами

Флуоксетин – один из наиболее часто назначаемых антидепрессантов, относящийся к классу селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Одним из побочных эффектов, связанных с его регулярным употреблением, является

повышенная ломкость костей. Такое действие характерно и для других средств этого класса.

Ученые Колумбийского университета провели исследование, в котором изучалось влияние флуоксетина на костную ткань. Как выяснилось, препарат оказывает двоякое действие. На начальном этапе флуоксетин ингибировал работу остеокластов – клеток, ответственных за разрушение костной ткани, однако уже через несколько недель приема этот протекторный эффект сменялся противоположным. Средство не только не способствовало предотвращению разрушения кости, но и замедляло процессы формирования новой ткани.

Сигналом для активации процессов резорбции костной ткани служило увеличение концентрации адреналина в крови. Исследователи предположили, что своевременное использование ББ может предотвратить этот побочный эффект.

Эту гипотезу ученые проверили, измеряя плотность костной ткани у мышей, получавших комбинированную терапию флуоксетином и низкими дозами пропранолола. В отличие от контрольной группы, не получавшей ББ, у этих животных не наблюдалось потери костной ткани. При этом поведение мышей в обеих группах было аналогичным. Это означает, что применение дополнительного лекарственного средства не сказалось на терапевтических свойствах флуоксетина.

Доктор Patricia Duce и коллеги полагают, что назначение низких доз ББ целесообразно всем пациентам, использующим ингибиторы обратного захвата серотонина, для предотвращения побочных эффектов со стороны опорно-двигательной системы.

<http://www.nature.com/nm/journal/v22/n10/full/nm.4166.html>

Учеными предложен новый механизм работы ББ

Ученые медицинского факультета им. Льюиса Катца при Темпльском университете (LKSOM) доказали, что терапевтический эффект β_1 -антагонистов объясняется не только блокадой соответствующих рецепторов. По-видимому, при использовании средств этого класса также происходит активация β_3 -адренорецепторов, усиливающая выработку кардиопротекторного вещества сфингозин-1-фосфата (S1P). Ранее считалось, что роль этих рецепторов сводится к терморегуляции и липолизу, хотя наличие кардиопротекторных свойств предполагалось еще в 2012 году.

Эффект β_1 -блокаторов во многом обусловлен действием S1P. Молекулы этого вещества защищают клетки сердца от гибели после инфаркта и эпизодов сердечной недостаточности. Высокая активность β_1 -адренорецепторов уменьшает выработку S1P. ББ наподобие метопролола оказывают кардиопротекторное действие, предотвращая активацию β_1 -рецепторов и нормализуя тем самым концентрацию S1P. По словам заведующего кафедрой фармакологии и директора центра трансляционной медицины LKSOM Walter J. Koch, этот класс средств также может увеличивать выработку S1P, стимулируя β_3 -адренорецепторы.

Исследователи изучили действие метопролола и S1P на организм мышей, перенесших инфаркт миокарда. Использование каждого из этих веществ приводило к значительному улучшению функции сердца. Этот результат, впрочем, не удалось воспроизвести у мышей, у которых β_3 -адренорецепторы не функционировали: использование метопролола у таких животных не обеспечивало терапевтического эффекта, а уровень S1P оставался низким.

Предположение о том, что механизм действия β_1 -антагонистов не ограничивается блокадой рецепторов 1 типа, в какой-то степени подтверждается их неэффективностью у части пациентов. «Изменение работы β_3 -рецепторов или передачи сигналов с помощью S1P могло бы объяснить те отличия в ответе на терапию, которые мы наблюдаем», – прокомментировал Alessandro Cannavo, ведущий исследователь. Кардиопротекторный эффект β_3 -рецепторов требует дальнейшего изучения: впоследствии он может использоваться в создании нового класса средств для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

<http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1367524>

Низкодозовая комбинированная терапия артериального давления

В новом исследовании, результаты которого были опубликованы в издании Hypertension, ученые из Австралии сравнили эффективность терапии артериального давления (АД) препаратами в четвертичных дозировках и монотерапии стандартными дозами. Ученые пытались определить наиболее эффективный способ снижения АД, характеризующийся минимумом побочных эффектов.

Только 1/3 пациентов достигают целевых уровней АД во время лечения. При этом профиль безопасности препаратов для снижения АД крайне важен, поскольку пациенты должны получать терапию пожизненно. При использовании в стандартных дозах антигипертензивные средства могут вызывать головокружение, бессонницу, головную боль, мышечные судороги и слабость.

Данный метаанализ показал, что риск возникновения побочных эффектов на фоне приема одного или нескольких препаратов в четвертичных дозировках при лечении АД был схож с таковым в группе плацебо, при этом он оказался значительно ниже, чем аналогичный показатель на фоне приема стандартной дозы одного лекарства. Следует отметить, что в метаанализе не сравнивали тройную комбинированную дозу с плацебо.

Метаанализ включил 42 рандомизированных контролируемых исследования (n=20 284). Большинство из них были проведены не менее 17 лет назад, что является одним из ограничений работы. Кроме того, продолжительность лечения значительно варьировала. В среднем она составляла 7 нед, «что не гарантирует сохранения благоприятных эффектов снижения АД на фоне комбинированной низкодозовой терапии, наблюдаемых на ранней стадии лечения, в долгосрочной перспективе».

Тем не менее такая стратегия лечения заслуживает внимания клиницистов, так как характеризуется хорошим соотношением терапевтической эффективности/переносимости, и, вероятно, будет обсуждаться в дальнейших рекомендациях по лечению гипертензии.

Основываясь на результатах метаанализа, исследователи пришли к выводу, что комбинации антигипертензивных средств в четвертичных дозировках могут быть эффективными и легче переноситься, чем монотерапия стандартными дозами препаратов.

<http://www.webcardio.org>

ДІОКОР

ПОДВІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ

ВАЛСАРТАН 80 МГ + ГІДРОХЛОРТІАЗИД 12,5 МГ
ВАЛСАРТАН 160 МГ + ГІДРОХЛОРТІАЗИД 12,5 МГ



- **ЕФЕКТИВНО ЗНИЖУЄ ТИСК ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ¹**
- **ЗАБЕЗПЕЧУЄ ОРГАНОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ²**
- **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, № 454; Реєстраційне посвідчення № УА/8318/01/02, № УА/8318/01/01. **ЗМІНИ ВНЕСЕНО:** Наказ Міністерства охорони здоров'я України 04.09.2015 № 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 C09DA03. Фармакологічні властивості: діокор – антигіпертензивний препарат, до складу якого входять антагоніст рецепторів ангіотензину II і тiazидний діуретик. Валсартан – активний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II, призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT1, які відповідають за ефекти ангіотензину II. У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. Точною дією тiazидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових каналців. 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 сульфонамідів. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз і холестази. 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 м²). 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, полікурія, 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 білірубину, 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, симпозиумах з медичної тематики.

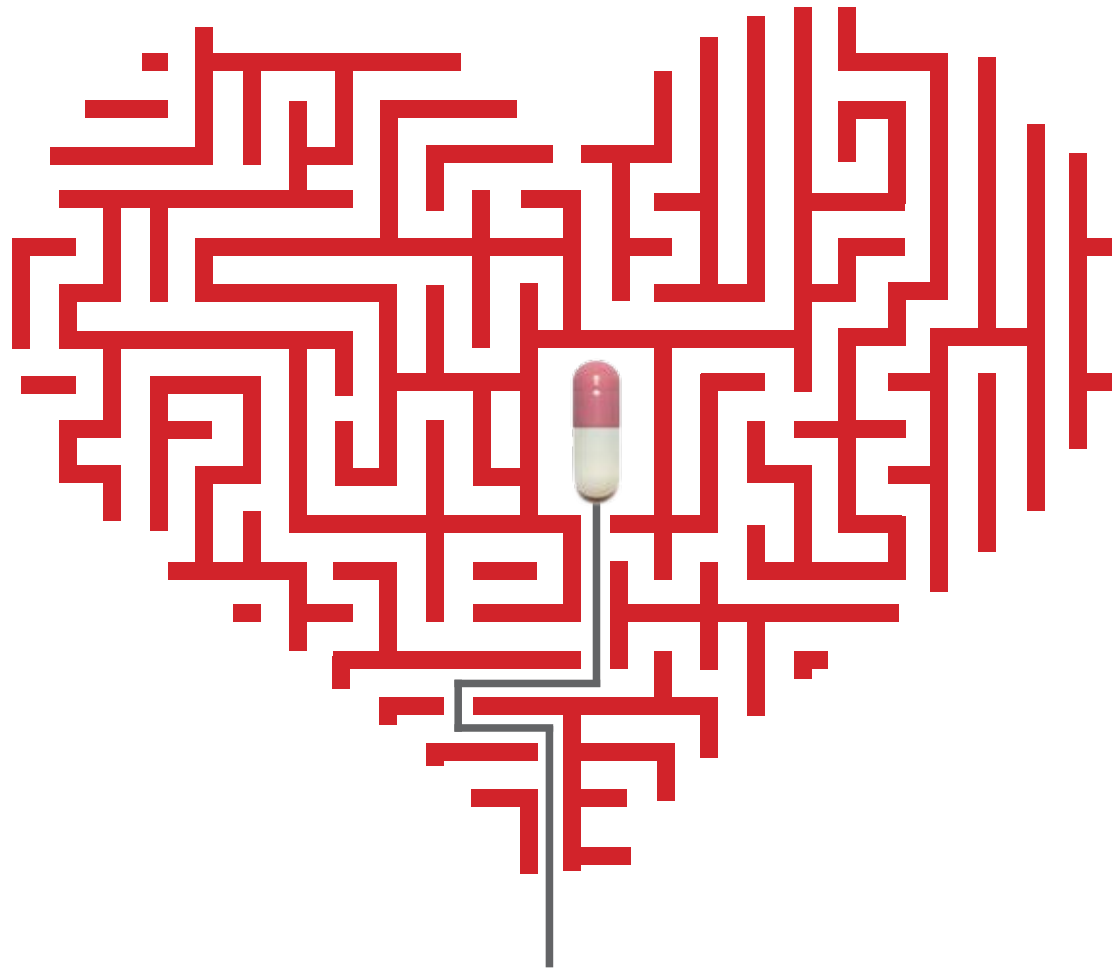


Швейцарська якість, українська ціна

ТОВ ФАРМА СТАРТ | бульвар Івана Лепсе, 8 | Київ |
03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія
| Телефон: +38 044 281 2333 | www.acino.ua



Інноваційна терапевтична стратегія
вторинної профілактики серцево-судинних захворювань
Концепція поліпіл схвалена World Heart Federation¹



ТРИНОМІЯ

ацетилсаліцилова кислота • аторвастатин • раміприл

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

3 КОМПОНЕНТИ
в 1 КАПСУЛІ⁴

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



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Триномія. Діючі речовини: 1 капсула містить 100 мг кислоти ацетилсаліцилової, 21,69 мг аторвастатину кальцію тригідрату (еквівалентно 20 мг аторвастатину) та 2,5 (або 5, або 10) мг раміприлу.
Лікарська форма: капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. **Показання:** вторинна профілактика ускладнень з боку серцево-судинної системи в якості замісної терапії, коли забезпечується адекватний контроль при терапії монокомпонентними засобами в еквівалентних терапевтичних дозах у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції:** запалення шлунково-кишкового тракту, розлади травлення, дискомфорт у животі, печія, нудота, блювання, біль у шлунку, діарея, запор, метеоризм, мікрокровотеча, пароксизмальний бронхоспазм, сильна задишка, закладеність носа, риніт, назофарингіт, висипання, алергічні реакції, фаринголарингеальний та головний біль, міалгія, артралгія, біль у грудях, кінцівках та спині, набряк суглобів, гіперглікемія, відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинінази та калію в крові, артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, запаморочення, непритомність, стомлюваність. **Протипоказання:** гіперчутливість до компонентів препарату, інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ); астма в анамнезі або інші алергічні реакції, спричинені застосуванням НПЗЗ; гострі пептичні виразки; гемофілія та інші порушення згортання крові; ниркова, печінкова або серцева недостатність важкого ступеня; гемодіаліз; артеріальна гіпотензія; наявне захворювання печінки або постійне підвищення рівня трансаміназ сироватки більш ніж у 3 рази порівняно з нормою, що не має пояснень; вагітність, годування груддю; сумісне застосування з тиранавіром, ритонавіром, циклоспорином або метотрексоматом; ангіоневротичний набряк в анамнезі; виражений двосторонній стеноз ниркових артерій або в одній функціонуючій нирці. **Фармакологічні властивості:** ацетилсаліцилова кислота необоротно інгібує агрегацію тромбоцитів через ацетилювання циклооксигенази, що необоротно інгібує синтез тромбоксану А₂; аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази; раміприлат, активний метаболіт проліків раміприлу, інгібує АПФ.
Категорія відпуску. За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** UA/15408/01/01, UA/15409/01/01, UA/15410/01/01 від 29.08.2016. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909. World Heart Federation — Всесвітня федерація серця.

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

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

