



## Кардіологія

## Ревматологія

## Кардіохірургія



№ 3 (58)  
червень 2018 р.  
15 000 примірників\*  
Передплатний індекс 37639



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Александр Бильченко**

Новые европейские  
рекомендации по лечению  
артериальной гипертензии  
(ESH/ESC, 2018)

Читайте на сторінці **21**



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Елена Коваль**

Современные подходы  
к выбору антикоагулянтной  
терапии у больных  
с различными формами ОКС:  
баланс эффективности  
и безопасности

Читайте на сторінці **25**



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Вера Целуйко**

Сердечно-сосудистая  
профилактика у пациентов  
высокого риска:  
достичь желаемого или  
желать достигнутого?

Читайте на сторінці **19**



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Ирина Головач**

Поражения глаз  
при системных  
васкулитах

Читайте на сторінці **58**



Кандидат медицинских наук

**Сергей Кожухов**

Острая сердечная  
недостаточность:  
реалии  
и перспективы

Читайте на сторінці **30**

# Я

## КАРДІОМАГНІЛ

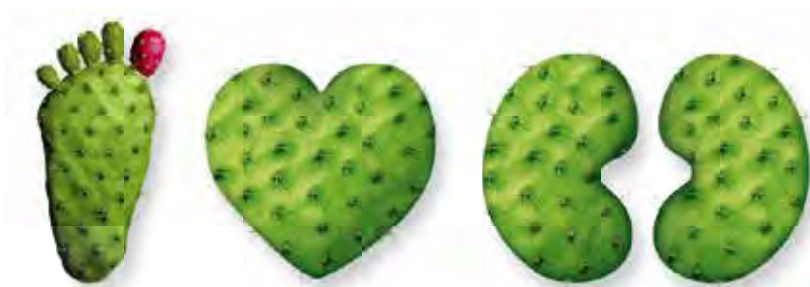
### Вибір, підказаний серцем

- Первинна і вторинна профілактика тромбоутворення<sup>1</sup>
- Дозування відповідає рекомендаціям ESC<sup>2</sup> і АНА<sup>3</sup>
- Виробляється в Німеччині<sup>4</sup>

Ліофілізована речовина: кислота ацетилсаліцилова. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг кислоти ацетилсаліцилової. Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ B01A 006. Фармакологічні властивості. Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. Показання. Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця; профілактика повторного тромбоутворення; первинна профілактика тромбозів, серцево-судинних захворювань, таких як гострий коронарний синдром у пацієнтів віком від 50 років, у яких присутні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату, астма, спричинена застосуванням саліцилатів або НПЗП в анамнезі, гострі печінкові виразки, геморагічний діатез, ниркова, печінкова і серцева недостатність тяжкого ступеня, комбінація з метотрексатом. Побічні реакції. Шлунково-кишкові розлади: часті прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль. Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи астматичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладення носа, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко — тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. Категорія відпуску. Без рецепта — 30 таблеток, за рецептом — 100 таблеток. Р.п. МОЗ України: Кардіомагніл: UA/10141/01/01 від 15.01.2015 №11. Виробник. Тakeda ГмБХ, місце виробництва Оранієнбург. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Тakeda Україна» за тел.: (044) 390 0909. 1. Інструкція для медичного застосування препарату Кардіомагніл. 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. Реєстраційне посвідчення на лікарський препарат UA/10141/01/01 від 15.01.2015 №11. АНА (American Heart Association) — Американська асоціація серця, ESC (European Society of Cardiology) — Європейське товариство кардіологів. ТОВ «Тakeda Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



# Симптоматична гіперурикемія<sup>1\*</sup>



## Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня<sup>2-4</sup>

\* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.  
1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 19.03.2018 р.  
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9  
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46  
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14



Не рекомендовано

використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність.<sup>1</sup>

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату. **Спосіб застосування та дози.** Подагра. Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, дозу АДЕНУРІКУ® можна підвищити до 120 мг 1 раз на добу. Ниркова недостатність. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) ефективність та безпечність лікарського засобу вивчені недостатньо. Для перорального застосування. АДЕНУРІК® застосовується перорально незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, пронос, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці реакції мали, у більшості випадків, легкий та середній ступінь тяжкості. Не рекомендовано використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність. **Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Менаріні – Фон Хейден ГмБХ, Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

**За детальною інформацією звертайтеся до Інструкції для медичного застосування препарату Аденурік®, затвердженої зі змінами наказом МОЗ України №506 від 19.03.2018 р.**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

**Р.П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02**

Аденурік® є зареєстрованою торгівельною маркою "Teijin Pharma Limited" Tokyo, Japan

UA\_Adn\_04\_2018\_V1\_Print. Дата затвердження до друку: 08.06.2018

**Представництво в Україні –** Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ»  
**Адреса:** м.Київ, вул. Березняківська, 29, **тел.:** (044) 494-3388, **факс:** (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**



# Гіперурикемія як плацдарм коморбідності: фокус на терапевтичні цілі та зменшення кардіоваскулярного ризику

За матеріалами науково-практичної конференції «Споріднені групи системних хвороб  
сполучної тканини: визначення статусу та менеджмент на підставі міжнародних стандартів»  
(22-23 березня, м. Київ)

Сучасні дані щодо впливу гіперурикемії (ГУ) на органи та системи дають змогу розглядати цей стан як міждисциплінарну проблему. Питанням взаємозв'язку ГУ й серцево-судинних (СС) ускладнень було присвячене одне з наукових засідань конференції.



Віце-президент, академік НАМН України, президент Асоціації ревматологів України, директор ДУ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), доктор медичних наук, професор Володимир Миколайович Коваленко зазначив, що ГУ та подагра асоційовані з метаболічними порушеннями (цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром), порушенням ниркової функції (початок і прогресування ниркової хвороби, уrolітіаз), СС-ускладненнями та смертністю з будь-яких причин.

ГУ констатують, коли рівень сечової кислоти (СК) становить  $>400$  мкмоль/л. При такому рівні СК розпочинається її кристалізація з відкладанням кристалів у різних органах (у тому числі в суглобах), унаслідок чого формуються тофуси.

Нині ГУ розглядають як невід'ємну складову метаболічного синдрому разом із дисліпідемією, порушенням толерантності до глюкози, надлишковою вагою й артеріальною гіпертензією (АГ).



Ролі ГУ як чинника кардіоваскулярного ризику, патогенетичним механізмам її розвитку та сучасним можливостям лікування була присвячена доповідь доктора медичних наук, професора кафедри терапії та ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ) Неоніли Михайлівни Шуби. Відомо, що існує прямий зв'язок між ГУ та підвищенням артеріального тиску, тож ГУ сьогодні вважається незалежним чинником ризику розвитку АГ. СК гальмує утворення оксиду азоту в судинах, водночас посилюючи синтез активних форм кисню, запалення та проліферацію клітин гладенької мускулатури судин при гальмуванні росту клітин ендотелію, тобто істотно погіршує функцію останнього. Ендотеліальна дисфункція, у свою чергу, не тільки призводить до підвищення рівня артеріального тиску, а й сприяє

формуванню атеросклеротичних бляшок на стінках судин, тобто спричиняє розвиток і прогресування атеросклеротичного процесу, з яким тісно пов'язаний ризик виникнення інфарктів, інсультів та інших атеротромботичних ускладнень.

Відповідно до аналізу даних 36 313 осіб (15 628 чоловіків і 20 685 жінок у віці 35-89 років без історій інсульту, ішемічної хвороби серця чи раку на початку дослідження) з наглядових когорт Японії (дослідження EPOCH-JAPAN), найвищі рівні СК були пов'язані зі збільшенням смертності від СС-захворювань – ССЗ (W. Zhang et al., 2016) (рис. 1).

Наразі визначено декілька механізмів виникнення ГУ. Наприклад, цей

процес може запускатися в результаті виснаження АТФ і неорганічного фосфату в ході метаболізму фруктози, призводячи до посиленої деградації пуринових нуклеотидів і, як наслідок, до продукування СК.

Важливе питання, що часто залишається поза межами уваги лікарів, – фармакоіндукована ГУ. Зокрема, ГУ може виникати на тлі прийому тiazидних діуретиків, які широко використовують у лікуванні АГ, а також нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), низьких доз ацетилсаліцилової кислоти, котра також широко використовується в лікуванні кардіологічних хворих.

Слід пам'ятати, що важливим чинником ризику розвитку по-

дагри є хронічна хвороба нирок (ХХН), й навпаки, подагра є причиною порушення ниркової функції. Поширення випадків ХХН (на стадії  $\geq 2$ ) у пацієнтів із рівнями СК  $\geq 594,9$  мкмоль/л (10 мг/дл) та в пацієнтів із подагрою становить 86 і 53% відповідно. Встановлено, що в нирках СК спричиняє збільшення продукування реніну та зменшення продукування оксиду азоту, наслідком чого є інтерстиціальне запалення, мікросудинне розрідження й аферентна артеріолопатія в сполученні з інтерстиціальним фіброзом.

Що стосується лікування ГУ, то в усіх випадках за наявності подагричного артриту й тофусів медикаментозна терапія є обов'язковою незалежно від рівня СК.

При підвищеному рівні СК за відсутності ускладнень рекомендується зміна способу життя; при рівні СК  $>420$  мкмоль/л необхідними є зміна способу життя й уратознижувальна терапія (УЗТ), яка є також обов'язковою складовою профілактики уrolітіазу (рис. 2).

Для лікування подагри використовують дві групи препаратів – урикозуричні й урикозстатичні. Щодо першої групи, то в Україні доступний лише лозартан, який не є специфічним препаратом і має призначатися лише за умови наявності основних показань.

Серед урикозстатичних препаратів слід відзначити фебуксостат (селективний інгібітор ксантиноксидази) та алопуринол (неселективний інгібітор ксантиноксидази).



Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського державного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук, професор Світлана Іванівна Сміян зауважила, що одним із важливих чинників ризику розвитку подагри є ожиріння. У великому проспективному епідеміологічному дослідженні ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) було встановлено, що ожиріння та збільшення маси тіла пов'язані зі збільшенням ризику виникнення подагри в жінок. Отож лікарі повинні знати, що ожиріння як у ранньому, так і в середньому віці є незалежним чинником ризику розвитку цього захворювання.

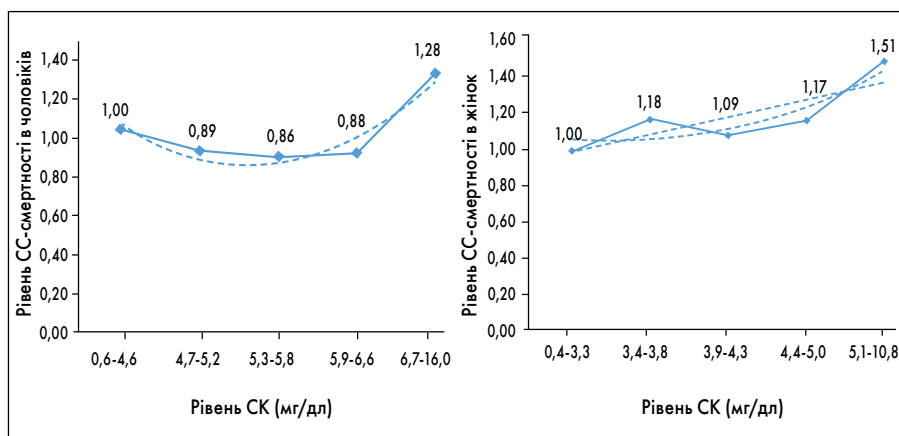


Рис. 1. Залежність СС-смертності від рівня СК (дослідження EPOCH-JAPAN) (W. Zhang et al., 2016)

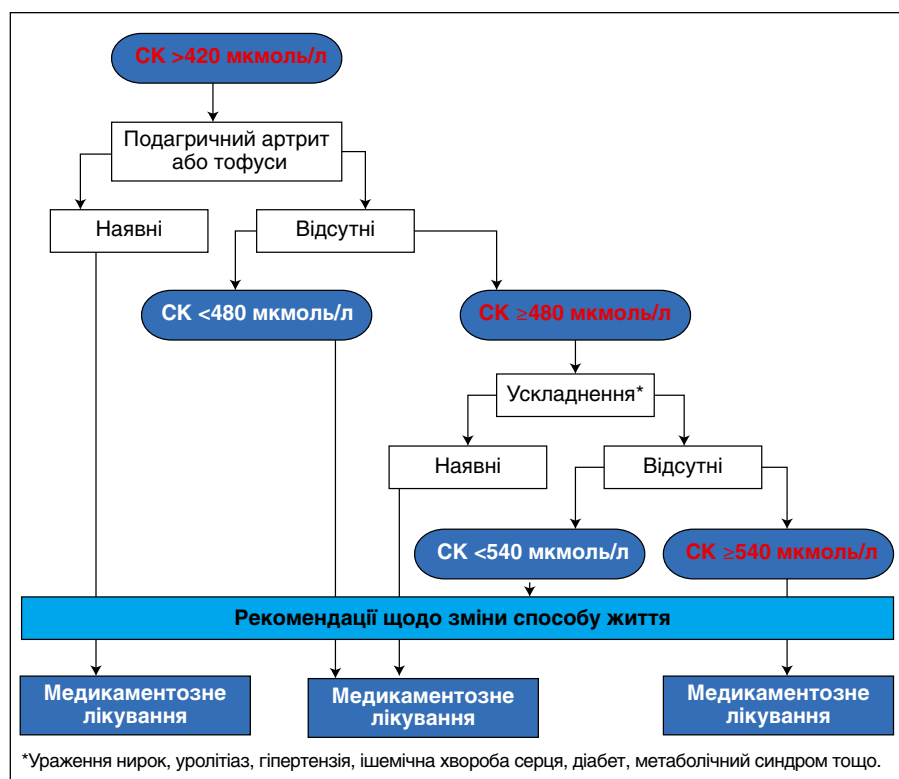


Рис. 2. Рекомендації щодо лікування ГУ (H. Yamanaka, 2012)

Продовження на стор. 8.

Е.А. Коваль, д. мед. н., профессор, ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

# Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в Украине: составляющие успешности

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Украине в настоящее время продолжает составлять около 65% в структуре общей смертности и на  $\frac{3}{4}$  обусловлена осложнениями атеросклеротического процесса. В то же время госпитальная летальность, в частности от острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST, благодаря развитию системы реперфузионных центров имеет достоверную тенденцию к снижению у пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) со стентированием (в среднем с 12 до 5,6%). Таким образом, улучшение исходов сердечно-сосудистых заболеваний в значительной степени продолжает оставаться задачей долговременной первичной и особенно вторичной профилактики осложнений ишемической болезни сердца (ИБС), тем более что число таких пациентов в Украине составляет около 8 млн человек. Даже считая эту цифру завышенной, на что имеются основания ввиду нечеткости соблюдения критериев диагноза и подтверждения ишемии миокарда кардиологами в амбулаторной практике и особенно семейными врачами, нельзя не признать, что данная цифра особо не изменится, если учесть необходимость аналогичной профилактики у больных с артериальной гипертензией и дислипидемией, а также с сахарным диабетом (СД) и метаболическим синдромом. Следовательно, позитивные изменения в виде стойкого снижения сердечно-сосудистой смертности лежат в области как высоких технологий, так и эффективной, а главное – постоянной профилактики возникновения осложнений.

Из всех групп препаратов, доказательно применяемых для этой цели, наибольший прогностический эффект имеют статины. Каковы же составляющие эффективной статинотерапии сегодня? К ним следует отнести наличие и доступность мощных препаратов комбинированного действия (на уровне холестерина липопротеинов низкой плотности – ХС ЛПНП и триглицеридов – ТГ) наряду с доказанной безопасностью долговременного применения их высоких доз (аторвастатин, розувастатин); наличие и хорошая изученность, прежде всего терапевтической эффективности, ряда их генериков (Аторис, Роксера); появление первого статина, который может применяться в качестве первичной, и для вторичной профилактики, в перечне Государственной программы «Доступні ліки» – симвастатина. Тем не менее остаются вопросы, требующие настойчивого и постоянного внедрения ответов в умы практикующих врачей и через них – их пациентов, без чего невозможно широкое внедрение данной стратегии в повседневную практику.

Какие же это вопросы? К ним следует отнести практическую разобщенность в определении уровня сердечно-сосудистого риска по SCORE врачами и неназначение постоянной статинотерапии для больных крайне высокого риска. Ограничиваясь общими советами по изменению образа жизни, которые хоть и абсолютно правильны, но недостаточны, можно в лучшем случае снизить ХС ЛПНП не более чем на 15%. В основном статины назначаются во вторичной профилактике, особенно пациентам с сохранением симптомов ишемии. Но и здесь лишь в 15% случаев терапия контролируется по уровню ХС ЛПНП. Так, в нашем проспективном исследовании частоты и эффективности статинотерапии в общей фармакопрофилактике у лиц, перенесших ЧКВ, из 133 больных статины более 3 мес постоянно принимали 58,1% пациентов, причем в основном (56%) – неевропейские генерики, что закономерно привело к сохранению у них атерогенной дислипидемии в 60,4% случаев. Аналогичные результаты были нами ранее получены в ретроспективном исследовании [1] уже 198 пациентов после ЧКВ, обследованных в среднем через 5,2 года после индексного вмешательства. Это исследование выявило прежде всего тот факт, что, несмотря на ведение больных с ИБС крайне высокого риска, врачи ограничивались определением только уровня общего холестерина (ОХС) и лишь в 32% случаев определяли основные показатели липидограммы с расчетом ХС ЛПНП.

Сопоставив доступные нам данные об уровнях ОХС и частоте клинически значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у больных, принимавших и не принимавших статины на протяжении 5 лет, мы пришли, на первый взгляд, к парадоксальному выводу об отсутствии влияния долговременного приема статинов на число НССС. Однако, взяв за точку сравнения лишь уровень ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л (в связи с очень малым достижением целевого уровня в 1,8 ммоль/л для этого контингента), мы получили (рис. 1) ожидаемый и подтвержденный метаанализами (СТТ, 2005, 2009) и рекомендациями (АСС/АНА, 2013; ESC, 2012-2016) уровень снижения НССС в 42% в зависимости от уровня снижения ХС ЛПНП ( $p=0,014$ ).

Возможно, с таким абсолютно неправильным методическим подходом врачей связан тот факт, что в прошедшем 2017 году в Украине статины регулярно принимали не более 400 тыс. пациентов (о чем можно судить лишь приблизительно по количеству проданных упаковок).

Подтвердив в очередной раз необходимость постоянной и интенсивной терапии с обязательным контролем уровня достигнутого ХС ЛПНП в профилактике НССС при всех формах атеросклероза, вернемся к возможности реального осуществления этого подхода в повседневной клинической практике в Украине.

Вторым не менее важным камнем преткновения для практики в Украине является цена препарата для постоянного многолетнего приема, какового требует статинотерапия. Поэтому поиск безопасного генерика с высокой терапевтической эффективностью актуален не только для Украины, но и для значительно более богатых стран с социально защищенным населением. В нашей стране также имеются подобные препараты.

Что касается аторвастатина и розувастатина, то наша клиника имеет многолетний опыт применения таких генериков, как Аторис (аторвастатин) и Роксера (розувастатин), в том числе в международных клинических исследованиях их терапевтической эффективности, а также в специально спланированном нашим центром исследовании эффективности и безопасности препарата Роксера у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС).

Так, в небольшом (117 пациентов) двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании Аториса и оригинального аторвастатина (2004) [2] у больных с ИБС среднего возраста и уровнем ХС ЛПНП >3 ммоль/л после 4 нед плацебо в параллельных группах применяли 10/20 мг аторвастатина разных формуляций, титруя при необходимости до 20/40 мг с последующей стабильной терапией в течение 12 нед. При исходно сопоставимом уровне ХС ЛПНП (4,46 vs 4,24 ммоль/л) в конце периода лечения процент его снижения в обеих группах был сопоставим, и показатель достиг 2,75 vs 2,65 ммоль/л, снизившись соответственно на 37,8 и 38,4% при сравнимом снижении уровня ТГ в среднем на 20% и улучшении соотношения апоВ/апоА1. Также ни один больной не выбыл из исследования по причине тяжелых побочных эффектов.

Что касается препарата Роксера, то его эффекты изучали в большом многоцентровом международном рандомизированном клиническом исследовании ROSU-PATH [3], включившем больных из семи стран. У 472 пациентов сравнивали эффективность и безопасность двух схем титрования розувастатина (Роксера): стандартной (10 – 20 – 40 мг) и альтернативной (15 – 30 – 40 мг). Первичной конечной точкой было достижение

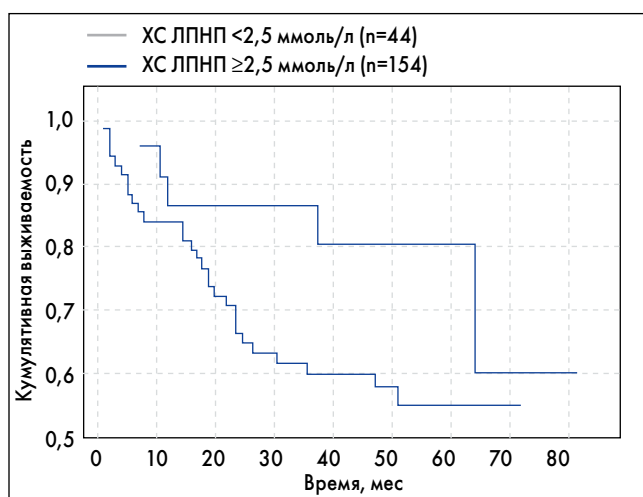


Рис. 1. Выживаемость больных, перенесших ЧКВ без НССС в зависимости от уровня ХС ЛПНП



Е.А. Коваль

целевого уровня ХС ЛПНП. Вторичные конечные точки включали изучение зависимости между дозами и снижением уровня ХС ЛПНП, оценку процента изменения уровней ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ОХС и ТГ в сравнении с исходным в разных временных точках (4, 8 и 12 нед), оценку процента пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛПНП в разных временных точках (4, 8 и 12 нед), оценку количества побочных реакций, связанных с обеими схемами титрования препарата. Альтернативная схема продемонстрировала более высокую эффективность по влиянию на весь липидный профиль. Уровень ХС ЛПНП в группе альтернативной схемы титрования снизился на 42,6% (vs 37,5%;  $p<0,01$ ) уже через 4 нед лечения и на 47,4% (vs 42,4%;  $p<0,05$ ) через 12 нед. Достоверные позитивные изменения при использовании альтернативной схемы титрования были выявлены и при оценке динамики уровня ТГ (-21%). Среднее снижение ХС ЛПНП в исследовании составило 2,06 ммоль/л, что следует считать отличным результатом для генерического препарата. Помимо достижения и удержания липидных целей терапии альтернативная схема титрования Роксера привела к достоверному ( $p<0,001$ ) снижению артериального давления (АД) на 2,3 мм рт. ст. (или на 3,3%). Эта разница может показаться незначительной, но в исследовании ASCOT одной из причин снижения общей и сердечно-сосудистой смертности в группах различной антигипертензивной терапии ведущие эксперты назвали незначительную разницу в уровне снижения АД, составившую всего около 2,1 мм рт. ст. Также в исследовании ROSU-PATH была продемонстрирована высокая безопасность препарата Роксера. Число всех отмеченных негативных явлений составило всего 9,4%. Не было зафиксировано ни единого случая трехкратного повышения уровня АЛТ, и лишь у одного пациента повысилась АСТ, которая нормализовалась к концу исследования без какой-либо терапии. В исследовании не было зафиксировано достоверной разницы в частоте возникновения любых побочных реакций между стандартной и альтернативной схемами назначения розувастатина.

Нами также было проведено открытое одноцентровое исследование эффективности и безопасности применения Роксера у 115 больных, перенесших ОКС. Всем больным после инициального анализа липидограммы и показателей трансаминаз и креатинфосфокиназы (КФК) по решению врача назначалась Роксера в дозировке 10/20 мг. Через 4 нед проводилась повторная оценка липидограммы, субъективной переносимости препарата, повторно анализировались показатели безопасности. За время терапии уровень ХС ЛПНП снизился на 36% ( $p=0,0005$ ), достигнув целевого в 45% случаев (рис. 2), уровень ТГ снизился на 11%, достигнув целевого в 60% случаев, и высокодостоверно снизился уровень всех атерогенных фракций ХС не-ЛПВП на 30% ( $p=0,0006$ ), достигнув целевого уровня в 50% случаев. В исследовании не было зафиксировано ни одного случая трехкратного повышения уровней трансаминаз или пятикратного повышения уровня КФК. Переносимость препарата оценена больными как отличная в 94% случаев и как хорошая – в 6%. Средняя доза препарата составила  $11,5 \pm 3,5$  мг.

Исходя из вышеизложенного, закономерно возникает вопрос о целесообразности включения симвастатина, менее мощного гиполипидемического препарата, а не аторвастатина или розувастатина в программу реабилитации в Украине и возможной обусловленности этого выбора только ценой давно известного препарата и наличием на рынке множества его генерических форм. Однако, если более пристально взглянуть на итоги многолетней общемировой практики статинотерапии, ответ, как ни странно, с точки зрения науки не представляется и сегодня столь очевидным. Известно, что

Продолжение на стр. 6.



# Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в Украине: составляющие успешности

Продолжение. Начало на стр. 5.

эффективность статинотерапии повышается с возрастом, особенно во вторичной профилактике, так как подгруппа пациентов, дожившая до 65 лет, — а их число в популяции неуклонно растет, — не имеет выраженных генетических нарушений липидного обмена, и уровень сердечно-сосудистого риска, даже высокий, в большей мере определяется фенотипическими моментами. Однако целесообразность терапии симvastатином в профилактике для этой категории лиц доказана давно и прочно результатами мегапроекта HPS study [4]. 20 536 пациентов (от 40 до 80 лет; средний возраст — около 65 лет) с ИБС, заболеванием периферических артерий или СД рандомизированно получали 40 мг симvastатина в сутки. Наблюдавшееся в течение 5 лет терапии снижение ХС ЛПНП в среднем на 1 ммоль/л было достоверно связано со снижением общей смертности (12,9 vs 14,7%;  $p=0,0003$ ) совместно с высокодостоверным снижением частоты коронарной смерти (6,9 vs 5,7%;  $p=0,0005$ ) наряду со снижением иных сосудистых смертей (1,9 vs 2,2%;  $p=0,07$ ) и тенденцией к снижению несосудистой

смертности. При этом наблюдалось снижение частоты нефатальных инфарктов миокарда на 25% (8,7 vs 11,8%;  $p<0,0001$ ), фатального и нефатального инсульта (4,3 vs 5,7%;  $p<0,0001$ ). Однако эти существенные снижения в частоте НССС начинались только после года постоянной терапии симvastатином, о чем врачи должны постоянно помнить и разъяснять своим пациентам. Также впервые было установлено, что позитивный эффект терапии симvastатином значимо не зависел от возраста, пола, СД и, главное, начального уровня ОХС и ХС ЛПНП. Частота миопатии при дозовом режиме 40 мг/сут составила 0,01% без влияния на частоту заболеваемости раком, что еще раз свидетельствует о необоснованности боязни постоянной статинотерапии. В более наглядном измерении такой режим терапии позволяет предупредить 70–100 НССС на 1000 постоянно лечившихся симvastатином лиц.

Среди генериков симvastатина, присутствующих в Украине, одним из наиболее применяемых и хорошо изученных является Вазилип. Мы приняли участие в международном исследовании терапевтической эффективности препарата Вазилип у 1637 пациентов из 10 стран Восточной Европы [5]. Средняя длительность терапии составила

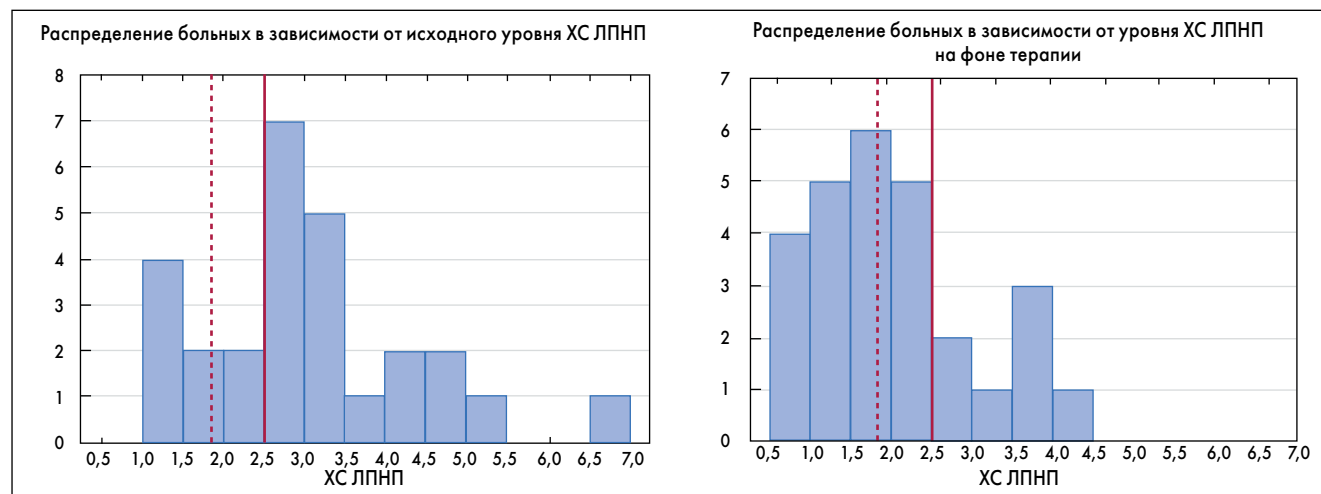
3,5 мес и привела к снижению уровня ХС ЛПНП на 35%, уровня ТГ — на 12%, повышению концентрации ХС ЛПВП — на 10%. Значительных побочных явлений при проведении терапии не отмечено: расстройства сна наблюдались в 6,3% случаев; усталость, общая слабость — в 5,2%; запоры, диспепсии, метеоризм — в 8,4%. Данные явления не сопровождалось трехкратным ростом трансаминаз, миопатиями, носили мягкий и умеренный характер и не привели к отмене терапии.

Вторым аргументом в пользу рациональности продолжения активного использования социально доступной терапии симvastатином в украинской популяции, особенно у лиц с метаболическим синдромом, нарушением толерантности к глюкозе, является доказанное отсутствие влияния подобной терапии на риск последующего возникновения СД.

Третьим аргументом является стабилизация и снижение уровня прогрессирования процессов кальцификации сосудов и клапанов сердца, особенно у лиц с высоким уровнем апопротеина Ір(а) [6]. Хотя данная ситуация встречается нечасто, она является основанием для предпочтения у данных лиц терапии симvastатином. В проведенном нами исследовании (NCT02015988) применение Вазилипа в дозе 40 мг/сут у больных СД, перенесших ОКС, не вызвало значительных изменений уровня апопротеина Ір(а) в течение 1 года терапии: 15,5 (7,0–54,0) ммоль/л — исходный уровень и 18,4 (7,4–104,0) ммоль/л — после 12 мес лечения;  $p>0,05$  в сравнении с началом терапии [6].

Вышеизложенные данные неопровержимо доказывают жизненную необходимость в проведении постоянной статинотерапии у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска и особенно у лиц, перенесших сердечно-сосудистые катастрофы, с целью предотвращения последующих НССС. Имеющиеся в Украине хорошо изученные генерические препараты аторvastатина (Аторис) и розувastатина (Роксера), доказавшие свою терапевтическую эффективность в международных клинических исследованиях, делают такую терапию эффективной и безопасной. А применение Вазилипа, несмотря на менее мощный гиполлипидемический эффект, абсолютно оправдано ввиду его доступности для каждого украинского пациента благодаря включению в программу «Доступні ліки» и проверенной в клинических исследованиях эффективности у широкого круга пациентов, особенно зрелого и пожилого возраста.

Список литературы находится в редакции.



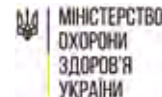
## Передплатити журнал «СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ТА КОМОРБІДНІ СТАНИ»

можна в 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

## ПРЕС-РЕЛІЗ



### Ліки Контроль: мобільний додаток, щоб перевірити, чи є ваші ліки в Нацпереліку основних лікарських засобів

19 червня цього року Міністерство охорони здоров'я України презентувало новий модуль безкоштовного мобільного додатку Ліки Контроль, що дозволить пацієнтам та усім зацікавленим перевірити наявність призначених лікарем препаратів у Національному переліку основних лікарських засобів.

Нацперелік — це короткий список ефективних та безпечних препаратів, які мають сильну доказову базу та лікують найпоширеніші захворювання в Україні. Ліки в Нацпереліку гарантовані пацієнтам державою і мають надаватися їм безкоштовно під час лікування в стаціонарі.

Додаток Ліки Контроль — це інструмент, що сприяє дотриманню прав пацієнтів на забезпечення безкоштовними ліками при госпіталізації. Крім того, додаток допомагає дізнатися про всі подробиці потрібних ліків одразу біля аптечного віконця або в кабінеті лікаря.

Наприклад:

- перевірити, чи входять потрібні пацієнту препарати у програму «Доступні ліки»;
- знайти дешевші, проте настільки ж ефективні аналоги ліків;
- ознайомитися з офіційними інструкціями застосування препаратів;
- перевірити ліки візуально на предмет підробки.

Скачати цей додаток для смартфона можна у версіях для Android та iOS за посиланням на [likikontrol.com.ua/](http://likikontrol.com.ua/) завантажити-ліки-контроль/.

«Кожен пацієнт має усвідомлювати, які ліки йому гарантує держава. Він може отримати їх у повному обсязі на весь курс лікування. Кожен лікар у стаціонарі знає, що є в короткому списку препаратів, якими він може лікувати свого пацієнта. Завдяки новому модулю в програмі Ліки Контроль пацієнти зможуть дізнатися, які препарати їм гарантуються безоплатно, і з'ясувати, чи не забули проінформувати їх про безкоштовні ліки у медичному закладі», — зазначив заступник міністра охорони здоров'я України Роман Ілік.

«Наша підтримка впровадження Нацпереліку триватиме: зокрема, плануємо найближчим часом закінчити розробку автоматизованої електронної скарги в разі, якщо пацієнт не отримав у лікарні препарати, що входять у Нацперелік. Ця скарга буде адресуватися головному лікарю закладу та місцевому департаменту охорони здоров'я з копією для Міністерства охорони здоров'я України і дозволить з мінімумом зусиль захистити своє право на безоплатне лікування. Тепер цей зразок скарги можна завантажити на сайті про Нацперелік та Ліки Контроль, а також у самому додатку Ліки Контроль, — розповіла Вікторія Тимошевська, директор Програми «Громадське здоров'я» Міжнародного фонду «Відродження».

Довідка: за даними загальнонаціонального дослідження «Індекс Здоров'я. Україна», у 2017 році кожен пацієнт при лікуванні у стаціонарі в середньому витратив 2468 грн. Це становить 52,5% доходу середньостатистичної сім'ї, що є значним фінансовим тягарем для сімейного бюджету. Кожен четвертий пацієнт взагалі відмовлявся від госпіталізації через брак коштів, а близько 60% респондентів зазначили, що мали проблеми з оплатою ліків та товарів медичного призначення під час госпіталізації. Гарантовані державою ліки, що включені в Нацперелік, покликані зменшити фінансовий тягар на лікування у стаціонарі та зробити їх більш доступними для громадян.

Сервіс Ліки Контроль розроблявся ГО «Ліки Контроль» за сприяння Міжнародного фонду «Відродження». Щоб пацієнти і всі зацікавлені громадяни були більш обізнані про Нацперелік, відсьогодні також запущено окремий сайт [https://www.natsperelik.com.ua/](http://www.natsperelik.com.ua/). Найближчим часом у лікарнях також з'являться інформаційні плакати.



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. Майданик**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасєчнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович  
Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**  
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**  
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Наталія Очеретяна**

**Адреса для листів:**  
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.  
E-mail: [zu@health-ua.com](mailto:zu@health-ua.com); [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Контактні телефони:

Редакція ..... **+38 (044) 521-86-86**  
Відділ маркетингу ..... **+38 (044) 521-86-91 (92, 93)**  
Відділ передплати та розповсюдження **+38 (044) 364-40-28**

Газету віддруковано у типографії «Юнівест-Принт», м. Київ, вул. Дмитрівська, 44-б.  
Підписано до друку 03.05.2018 р.  
Замовлення № ..... Наклад **15 000** прим.

Свідоцтво KB № 14866-3837P від 15.01.2009 р.  
Передплатний індекс 37633

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.  
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції.  
Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Юридично підтверджений наклад.

Здоров'я України<sup>С R</sup>  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

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](mailto:podpiska@health-ua.com)  
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800  
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»  
Передплатний індекс – **89326**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 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, інтенсивна терапія»  
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 та коморбідні стани»  
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](mailto:podpiska@health-ua.com)  
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200  
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

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

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



# Гіперурикемія як плацдарм коморбідності: фокус на терапевтичні цілі та зменшення кардіоваскулярного ризику

Продовження. Початок на стор. 3.

Лектор зазначила, що діагноз подагри нібито не становить жодних труднощів, а рекомендації з її лікування є зрозумілими, але ж частота випадків розвитку подагричного артриту та інших ускладнень подагри в усьому світі залишається високою.

Світові експерти намагаються визначити причини цієї ситуації. Зокрема, результати опитування випускників медичних закладів Австралії свідчать про те, що їхні знання щодо лікування подагри, особливо хронічної, є недостатніми (М. Terrill, J. Riordan, 2018). У Великій Британії менеджмент подагри ревматологами нібито відповідає сучасним стандартам, однак менш ніж половина пацієнтів досягають цільової концентрації СК ( $\leq 360$  або  $< 300$  мкмоль/л) протягом 12 міс (E. Roddy et al., 2018). Отже, ревматологи повинні зосередитися на оптимізації УЗТ для досягнення цільових рівнів СК.

Окрім впливу на рівень СК, УЗТ має низку інших позитивних ефектів: покращує ендокринний дисбаланс у жировій тканині, знижує в ній інфільтрацію макрофагами та зменшує інсуліно-резистентність.

Сучасні рекомендації щодо корекції ГУ передбачають модифікацію чинників ризику, а саме:

- нормалізація маси тіла й обмеження надходження пуринів з їжею;
- зменшення споживання пива; газованих, алкогольних напоїв, а також напоїв, що містять фруктозу;
- збільшення споживання вітаміну С;
- зниження доз або припинення терапії тiazидними діуретиками;
- зниження рівня СК до цільових значень, до яких слід прагнути відразу після встановлення діагнозу;
- оцінювання загального ризику розвитку СС-патології.

Зберігають актуальність проблеми, пов'язані з лікуванням гострого подагричного артриту. Відповідно до клінічних рекомендацій Американського коледжу лікарів, при гострому подагричному артриті рекомендовано призначати низькі дози колхіцину (до 2 мг/добу), НПЗП та/або глюкокортикоїди (внутрішньо-суглобово, перорально, внутрішньом'язово) залежно від супутніх захворювань і ризику розвитку побічних ефектів (A. Qaseem et al., 2017) (рис. 3).

УЗТ (алопуринол і фебуксостат) знижує рівень СК, але ініціальна терапія не зменшує ризику загострень подагри протягом перших 6 міс, оскільки на тлі різкого зниження рівня СК спостерігаються тимчасові локалізовані резорбції та відкладання кристалів СК у хрящах і м'яких тканинах. Водночас частота нападів подагри залежить від вихідного рівня СК у крові: чим вище рівень, тим вище частота нападів. Застосування низьких доз колхіцину (0,6 мг 2 р/добу) чи НПЗП >8 тиж зменшує ризик нападів подагри, але після припинення терапії частота гострих нападів збільшується приблизно вдвічі.

Усе це слід роз'яснювати пацієнтові, адже такий партнерський підхід сприяє покращенню прихильності до лікування. Це важливий момент, оскільки 70% хворих переривають терапію

протягом першого року; з них 88% припиняють терапію в 3-місячний термін (R. Halpern et al., 2009).

Професор С.І. Сміян наголосила, що поширеною помилкою лікарів під час ініціації УЗТ є призначення препаратів у фіксованій дозі та відмова від титрування до досягнення цільових рівнів СК. Тим часом для профілактики загострень при подагрі рекомендовано застосування колхіцину протягом перших 6 міс у дозі 0,5-1 мг/добу, котру слід зменшити

в пацієнтів із порушенням функції нирок. Ефективною тактикою є поступове збільшення дози урикозуричного препарату (фебуксостату) на тлі прийому низької дози колхіцину – це зменшує частоту нападів порівняно з монотерапією фебуксостатом у фіксованій дозі. З іншого боку, поступове збільшення дози фебуксостату може також бути альтернативою низьким дозам колхіцину при проведенні УЗТ.

Щодо вибору конкретного препарату для проведення УЗТ, то алопуринол призначається найчастіше, але прихильність пацієнтів до його постійного прийому є дуже низькою. Аналіз італійської

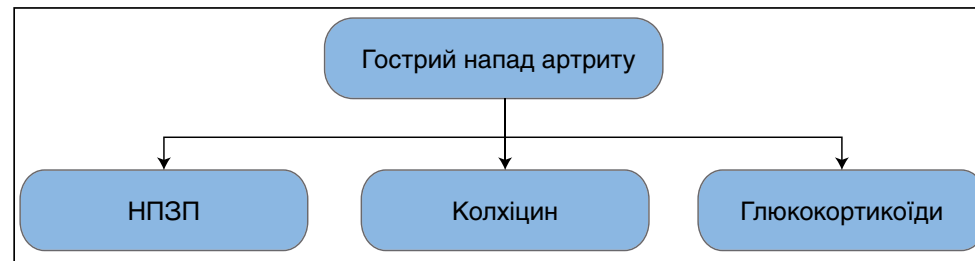


Рис. 3. Лікарські засоби, котрі використовують при гострому нападі артриту

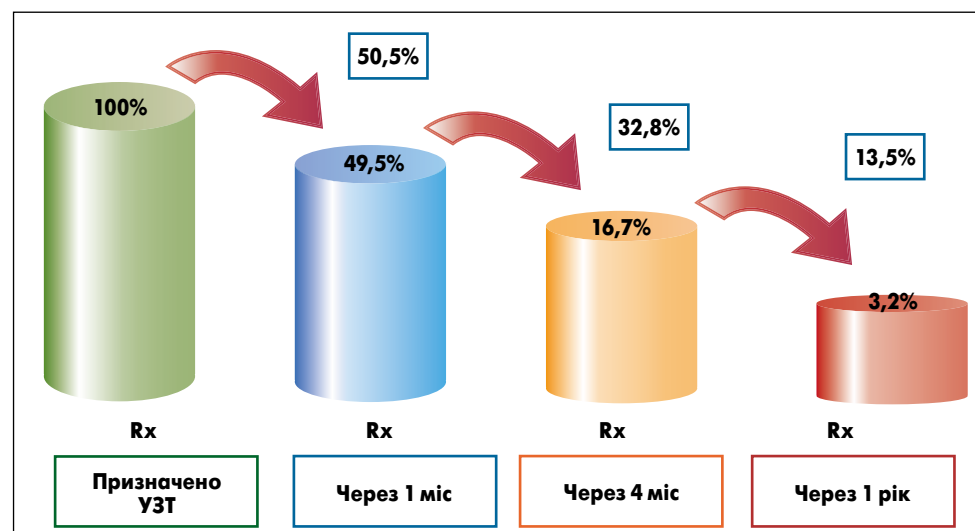


Рис. 4. Прихильність до лікування алопуринолом серед пацієнтів із подагрюю: вивчення бази даних італійської загальної практики (S. Mantarro et al., 2015)

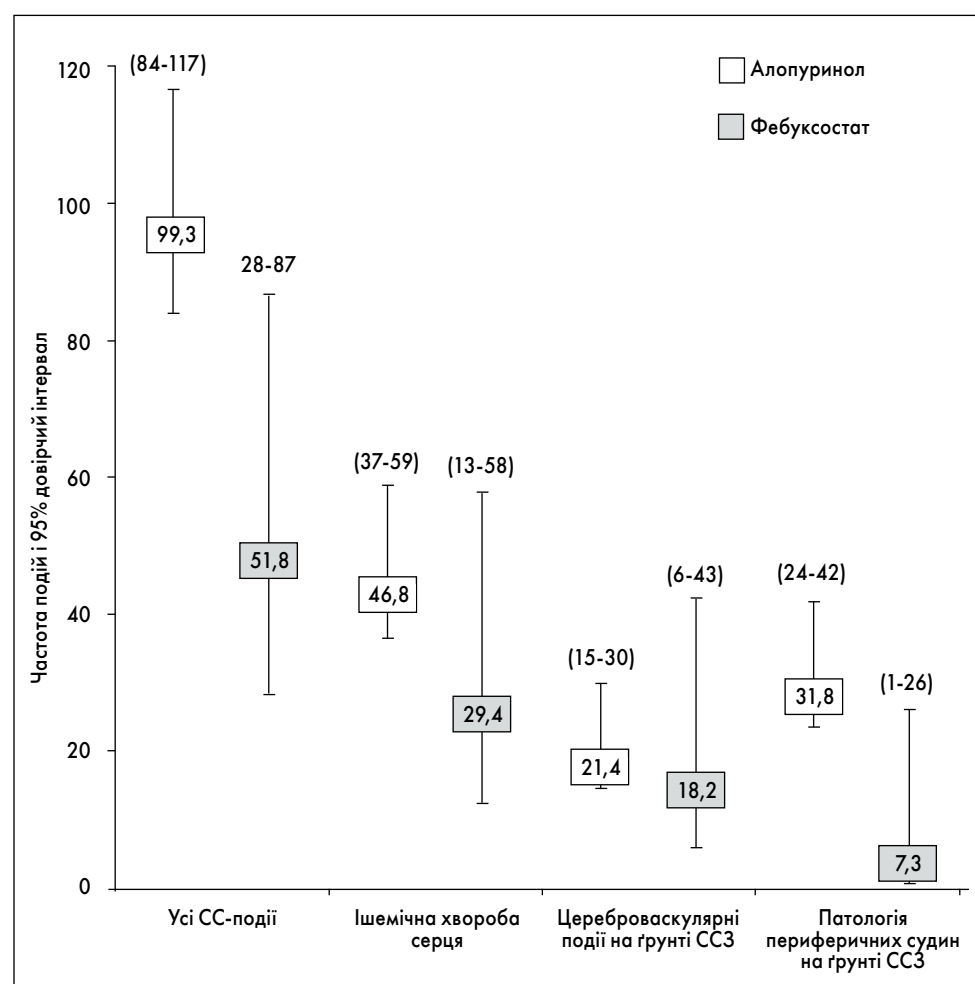


Рис. 5. Поширеність найважливіших СС-подій на 1000 людино-років спостереження, без належної адаптації, в когорті УЗТ (J. Foody et al., 2017)

бази даних загальної практики показав, що частка пацієнтів, які продовжують приймати алопуринол через 1 рік після призначення препарату, становить близько 3% (S. Mantarro et al., 2015) (рис. 4).

Дані, накопичені сьогодні щодо фебуксостату, свідчать, що цей препарат має низку переваг.

Фебуксостат – молекула з непуриновою основою – пригнічує окислену та відновлену форми ксантиноксидази, тоді як алопуринол інгібує тільки її відновлену форму. На відміну від алопуринолу, що виводиться лише нирками, фебуксостат має подвійний шлях виведення (печінкою та нирками у співвідношенні майже 50/50). Завдяки цьому фебуксостат не потребує корекції дози в пацієнтів із легким і помірним порушенням функції нирок, а також у хворих похилого віку. У серпні 2017 року Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) переглянуло інформацію щодо призначення фебуксостату: його використання в дозі 40 мг/добу схвалено у хворих із кліренсом креатиніну 25-29 мл/хв.

Встановлено, що пацієнти з подагрюю та середньо-тяжким і тяжким перебігом ХХН і ССЗ при ініціації лікування фебуксостатом мають нижчий ризик розвитку основних СС-подій (на 48%) порівняно з пацієнтами, які отримують терапію алопуринолом (J. Foody et al., 2017) (рис. 5). Це може бути пов'язано з більшою клінічною ефективністю фебуксостату, що забезпечує нижчий рівень СК, а також із виразнішими плейотропними ефектами (зниження оксидантного стресу, зменшення ендотеліальної дисфункції тощо).

Фебуксостат також має очевидні переваги щодо зручності застосування: препарат застосовують незалежно від прийому їжі 1 р/добу, до того ж його одночасний прийом із НПЗП, гіпотіазидом і варфарином не потребує корекції дози. Це важливо, оскільки пацієнти з подагрюю часто потребують такої терапії у зв'язку з коморбідною кардіологічною патологією.

Отже, фебуксостат відкриває нові можливості корекції ГУ, а саме:

- більша ефективність при вихідному високому рівні СК ( $\geq 600$  мкмоль/л);
- значно вища ефективність при застосуванні у хворих із порушенням функції нирок;
- значно більше можливостей щодо досягнення та підтримання цільових рівнів СК у хворих із тофусним подагричним артритом.

В Україні, як і в Європі, фебуксостат випускається під торговою маркою Аденурік®.

Наприкінці доповіді професор С.І. Сміян зробила акцент на тому, що в пацієнтів із подагрюю часто трапляються ХХН і ССЗ, що зумовлює збільшення ризику передчасної смерті. Тому в усіх хворих на подагру слід систематично оцінювати ризик розвитку рено-васкулярних і СС-ускладнень.

Отже, пацієнти з подагрюю під час первинного медико-санітарного обслуговування мають отримувати лікування відповідно до сучасних рекомендацій. Кожен пацієнт має бути обізнаним щодо свого стану та розуміти важливість постійного отримання ліків, дотримання дієти й модифікації способу життя. Лікарі, у свою чергу, мають прагнути до досягнення терапевтичних цілей у лікуванні подагри та будувати з пацієнтами партнерські взаємовідносини.

Підготувала **Олександра Демецька**






З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ	
Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в Украине: составляющие успешности	Е.А. Коваль ..... 5-6
Снижение кардиоваскулярного риска: возможности антигипертензивной терапии	А.В. Бильченко, Т.В. Колесник .....12-13
Медико-социальные проблемы артериальной гипертензии	.....14-15
IV Научно-практическая конференция «Мультидисциплинарные аспекты сердечно-сосудистой патологии»: обзор материалов	О.И. Жаринов, М.А. Трещинская, А.В. Каминский .....16-17
Сердечно-сосудистая профилактика у пациентов высокого риска: достичь желаемого или желать достигнутого?	В.И. Целуйко .....19-20
Новые европейские рекомендации по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC, 2018)	А.В. Бильченко. .... 21, 23
Современные подходы к выбору антикоагулянтной терапии у больных с различными формами ОКС: баланс эффективности и безопасности	Е.А. Коваль .....25-26
Конгресс EuroPrevent-2018: на что стоит обратить внимание	Н.В. Довганич ..... 27
VIII Научно-практическая конференция Ассоциации аритмологов Украины: в поиске терапевтических резервов	О.С. Сычев, Е.Н. Романова, М.В. Гребеник .....28-29
Острая сердечная недостаточность: реалии и перспективы	С.Н. Кожухов ..... 30
РЕВМАТОЛОГІЯ	
Гіперурикемія як плацдарм коморбідності: фокус на терапевтичні цілі та зменшення кардіоваскулярного ризику	В.М. Коваленко, Н.М. Шуба, С.І. Сміян ..... 3, 8
Міждисциплінарні проблеми ревматології	О.Б. Яременко, С.І. Сміян, І.І. Андрушко та ін. ....50-51
МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ	
Поражения глаз при системных васкулитах	И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина, Т.Б. Бевзенко ..... 58-61

# Симптоматична гіперурикемія<sup>1\*</sup>





## Мультисистемне захворювання йти до мети. Щодня<sup>2-4</sup>

\* Лікування хронічної гіперурікемії при захворюванні, що супроводжується відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подгратичного артриту в даній частині в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. Протипоказання. Гіперурикемія до початку лікування або до будь-якої іншої доповнячної терапії. Склад: аденурикум та допи. Подарунок. Теносиновітальна доза АДЕНУРІК® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (0,57 ммоль/л) після 2-4 тижнів лікування, дозу АДЕНУРІК® можна підвищити до 120 мг 1 раз на добу. Низька недостатність. Пацієнтам із порушеннями функцій нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. У пацієнтів з тяжкими порушеннями функцій нирок скоректувати < 30 мл/хв) ефективність та безпеку лікування аденурикум не вивчено. Для перорального застосування АДЕНУРІК® застосовується перорально незалежно від прийому їжі. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подорожжю були застосування (напад) подгратичного артриту, порушення функцій печінки, пронос, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції, у більшості випадків, легкі та середньої ступеня тяжкості. Не рекомендовано використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або хворобу судинної системи. Категорія вагітності. За рецептом. Виробник: Менаріні – Фон Хейден ГмбХ, Лейпцигштрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. За детальними інформаціями звертайтеся до Інструції для медичного застосування препарату Аденурік®, затвердженої зі згодою наказом МОЗ України №906 від 19.03.2018 р. Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками. Р.П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02 Аденурік® – є зареєстрованою торговельною маркою Teijin Pharma Limited Tokyo, Japan Представництво в Україні – Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» Адреса: м.Київ, вул. Березинівська, 25, тел: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія медичних наук України  
ГО «Асоціація хірургів України»  
ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України

**26-28 вересня 2018 року**  
**м. Київ, вул. Хрещатик, 2 «Український дім»,**  
**XXIV З'їзд ХІРУРГІВ УКРАЇНИ**

**З'їзд працюватиме у режимі пленарних та секційних засідань, сателітних симпозіумів, круглих столів. Під час заходу буде проводитись виставка провідних вітчизняних та зарубіжних компаній – виробників медичної техніки і лікарських препаратів.**

**Програма з'їзду:**

**Пленарні засідання:**  
1. Організаційні питання;  
2. Хірургічне лікування бойових ушкоджень, їх ускладнень та наслідків;  
3. Проблеми абдомінальної, торакальної та судинної хірургії;

**Секційні засідання:**  
1. Проблеми ургентної хірургії та післяопераційних ускладнень;  
2. Перитоніт, сепсис та інфекції, пов'язані з наданням хірургічної допомоги;  
3. Хірургія ендокринних органів;  
4. Хірургія серця та магістральних судин;  
5. Дитяча хірургія;  
6. Трансплантація органів, тканин і клітин;  
7. Мікросудинна та пластична хірургія;  
8. Експериментальна хірургія.

**Оргкомітет з'їзду:**  
**03126 м.Київ, вул. Героїв Севастополя, 30, НІХТ ім. О.О. Шалімова,**  
**тел.: (044) 497-71-34; (044) 408-59-88, e-mail: 4977134@gmail.com**  
**www.surgery.org.ua**

XXIV з'їзд хірургів України проводиться згідно з Реєстром з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, затвердженим МОЗ і НАМН України.



Лозап® 100 Плюс<sup>1</sup>

1 таблетка – потрійний захист<sup>1</sup>

# Перша лінія терапії гіпертензії<sup>2</sup>

НОВИНКА



ЛОЗАП® 100 ПЛЮС Р.П. UA/15308/01/01 Наказ МОЗ України № 730 від 19.07.2016. Зміни внесено. Наказ МОЗ України № 1091 від 19.10.2016.

**Клінічні характеристики. Склад:** 1 таблетка містить лозартану калію 100 мг, гідрохлоротіазиду 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фізико-хімічні властивості:** жовті таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою, з рискою з обох боків. **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Антагоністи ангіотензину II і діуретики. Код АТХ C09D A01. **Показання.** Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, у яких монотерапія лозартаном або гідрохлоротіазидом не дає змоги адекватно контролювати артеріальний тиск. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Не рекомендоване супутнє застосування з калійзберігаючими діуретиками та препаратами літію. Протипоказано одночасне застосування з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом та пацієнтам з нирковою недостатністю. Підвищення ризику гіпотензії при одночасному застосуванні з гіпотензивними засобами, трициклічними антидепресантами, антипсихотиками, баклофеном, аміфостиним, етанолом, барбітуратами, наркотичними засобами. Контроль концентрації калію в сироватці крові та виконання ЕКГ одночасно з лікарськими засобами, на які впливають зміни концентрації калію в сироватці крові (наприклад глікозиди наперстянки та антиаритмічні засоби). **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: холестаза 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). **Вагітність.** Застосування протипоказане. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату у дітей (віком до 18 років) не встановлені, тому не слід застосовувати дітям. **Упаковка.** № 10 (10x1), № 30 (10x3), № 90 (10x9): по 10 таблеток у блістері; по 1, 3 або 9 блістерів у картонній коробці.

\*Мається на увазі стабільний контроль тиску, доведена органопротекція та переносимість, подібна плацебо<sup>3,4,5</sup>

1. Інструкція для медичного застосування препарату ЛОЗАП®100 ПЛЮС. Наказ МОЗ України №730 від 19.07.2016.
2. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Затверджено Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012.
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. Clin. Ther. 2002 Jul; 24(7): 1049–61.
4. Devereux RB et al. Potential mechanisms of stroke benefit favoring losartan in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. Curr Med Res Opin. 2007 Feb; 23(2): 443–57.
5. Dahlöf B 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.

Скорочена інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, науково-практичних конференціях, симпозіумах із медичної тематики. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інформацією про препарат в інструкції для медичного застосування препарату<sup>1</sup>.

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

З М І С Т	
КАРДІОЛОГІЯ	
Антитромботическая терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий: упрощая схему, улучшаем исходы	
О.С. Сычев. . . . .	31
Лікування складних порушень серцевого ритму	
О.М. Романова, І.П. Катеренчук, С.В. Лизогуб . . . . .	32-33
Контроль частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий: место бета-блокаторов	
О.С. Сычев. . . . .	35
Як вплинути на кардіоренальний континуум у пацієнтів із хронічною хворобою нирок?	
Д.Д. Іванов . . . . .	37
Выбор антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергающихся чрескожным коронарным вмешательствам	
Л. Колтовски . . . . .	38-39
Роль инозина, L-аргинина и L-карнитина в кардиометаболической терапии	
Л.А. Мищенко. . . . .	41
IX Міжнародний кардіосаміт в Україні: є відповіді на важливі питання	
З. Чанаді, Л.А. Міщенко, М.В. Хайтович та ін. . . . .	43-44
Перспективные направления медикаментозного лечения острой и хронической сердечной недостаточности	
А.Е. Березин . . . . .	45-48
РЕВМАТОЛОГІЯ	
Пульс-терапія глюкокортикоїдами в ревматології: кому, як, скільки?	
Д.Л. Федьков, К.В. Мазанко . . . . .	52-53
Застосування голіумабу при псоріатичному артриті: огляд літератури та власні спостереження	
О.І. Івашківський, Р.А. Потьомка, Т.А. Карасевська . . . . .	55-56
МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ	
Ревматичні захворювання з позицій сучасної психосоматики	
О.О. Хаустова . . . . .	57



**Довіра, заснована на доказах та досвіді\*, у реальній клінічній практиці в профілактиці ішемічного інсульту у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь<sup>1-3</sup>**



Доведений профіль ефективності у профілактиці інсульту та системної емболії при вдвічі меншому ризику фатальних кровотеч порівняно із варфарином<sup>1</sup>



Єдиний НОАК з проспективно дослідженою, спеціальною дозою для пацієнтів із порушенням функції нирок<sup>4,6</sup>



Просте та зручне дозування 1 раз на добу з високим рівнем прихильності пацієнтів<sup>1,3</sup>



**КСАРЕЛТО®:** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг або 20 мг. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 15 мг ривароксабану. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20 мг ривароксабану. **Будь ласка, зверніть увагу!** Повна інформація вкладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати в ТОВ «Байер». **Початок:** Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь та одним чи кількома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), профілактика рецидиву ТГВ та ТЕЛА у дорослих. **Протипоказання:** Півничене утворення до ривароксабану або до будь-яких допоміжних речовин препарату. Клінічно значуща активна кровотеча. Ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч, до яких належать наявні на даній час або нещодавно діагновані виразки шлунково-кишкового тракту, злоякісні пухлини з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесена травма головного або спинного мозку, нещодавно перенесена оперативне втручання на головному, спинному мозку або очей, нещодавно внутрішньоартерійний кроволив, варикозне розширення вен стравоходу (виявлене чи підозрюване), аутоімунні мафобіозні ангірами судин або значні за розміром внутрішньосудинні або внутрішньочеребральні судинні аномалії. Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, зокрема з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (ендоксаліни, дальтепарин і т.д.), поданими гепарину (фендаларинус і т.д.), пероральними антикоагулянтами (варфарин, апіксабан, дабігатран і т.д.), окрім специфічних основаних переходу на альтернативну антикоагулянтну терапію або коли нефракціоновані гепарини призначаються у дозах, необхідних для функціонування відкритого катетера центральної вен або артерії. Захворювання печінки, які асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотеч, у тому числі цироз печінки класу В та С (за класифікацією Чайлда-Пью). Длі віком до 18 років. Період вагітності або годування груддю. **Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому:** часті (частота від ≥1/100 до <1/10) – зміни (включаючи відхилення лабораторні параметри), запаморочення, головний біль, очний кроволив (включаючи кроволив у кон'юнктиву), артеріальна гіпотензія, гематома, носова кровотеча, кровоизливання, кровотеча з яєць, шлунково-кишкові кровотечі (включаючи ректальну кровотечу), біль у шлунково-кишковому тракті та жовті, диспепсія, нудота, запор, діарея, блювання, свербіж (включаючи нечасті випадки генералізованого свербіжу), актиліна, екзема, шкірний та підшкірний кроволив, біль у м'язах, ургентальні кровотечі (включаючи гематурию і меноррагію), порушення функції нирок (включаючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові, грізної, периферичної набряк, загальне погіршення самопочуття та зменшення активності (включаючи втомлюваність та астено), підвищення рівня трансаміназ, постпроцедурна кровотеча (включаючи гіпертензивну анемію та кровотечу з рани), синці, свербіж з рани. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Особливості застосування/Застереження:** Упродовж періоду лікування рекомендується здійснювати клінічний нагляд, що відображає практиці застосування антикоагулянтів. Ризик розвитку кровотеч. Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, пацієнтам, які приймають Ксарелто®, слід перебувати під ретельним наглядом для виявлення ознак кровотеч. Рекомендується з обережністю застосовувати препарат при захворюваннях, що супроводжуються підвищеним ризиком розвитку кровотеч. У випадку серйозної кровотечі застосування Ксарелто® слід припинити. **Дозування:** Профілактика інсульту та системної емболії: Рекомендується призначати по 1 таблетці Ксарелто® 20 мг 1 раз на добу, ця доза також є максимальною рекомендованою дозою. Лікування препаратом Ксарелто® слід проводити протягом тривалого часу до досягнення стабільності. **Лікування:** Профілактика інсульту та системної емболії переважає ризик розвитку кровотеч. У випадку пропуску прийому таблетки пацієнту слід прийняти Ксарелто® негайно і наступного дня продовжити лікування із прийомом 1 раз на добу згідно рекомендованого дозування. Не слід приймати подвійну дозу у той самий день, щоб компенсувати пропущену таблетку. **ТОВ «Байер»:** 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б. Тел.: (044) 220-33-00; факс: 220-33-01. [www.bayer.ua](http://www.bayer.ua)

## АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія наук України  
Національна академія медичних наук України  
Асоціація кардіологів України

**ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»**

# ХІХ Національний конгрес кардіологів України

**26-28 вересня, м. Київ**

Місце проведення: НСК «Олімпійський» (вул. Велика Васильківська, 55)

## Основні науково-практичні напрями

- Гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації
- Атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- Артеріальна гіпертензія
- Інтервенційна кардіологія
- Кардіохірургія
- Некоронарогенні захворювання міокарда
- Аритмії та раптова серцева смерть
- Гостра та хронічна серцева недостатність
- Метаболічний синдром
- Дитяча кардіологія
- Профілактична кардіологія
- Експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження
- Фармакотерапія
- Медико-соціальні аспекти кардіології

**Оргкомітет:** 03151, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5,  
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска» НАМН України»;  
тел.: +380 44 249-70-03; факс: +380 44 249-70-03, +380 44 275-42-09;  
e-mail: [orgmetod2017@gmail.com](mailto:orgmetod2017@gmail.com)  
Детальна інформація на сайті: [www.strazhesko.org.ua](http://www.strazhesko.org.ua)

Здоров'я України

11



# Снижение кардиоваскулярного риска: возможности антигипертензивной терапии

По материалам научно-практической конференции «От науки – к практике» (26-27 апреля, г. Днепр)

**Инсульт – самое частое и тяжелое осложнение артериальной гипертензии (АГ), которое приводит к стойкой инвалидности и утрате трудоспособности, разделяя жизнь пациента на «до» и «после». Несмотря на разработку четких рекомендаций по профилактике осложнений АГ, частота инсультов не снижается, и с каждым годом растет уровень заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста.**



Проблеме профилактики инсульта у пациентов с АГ посвятил свой доклад заведующий кафедрой терапии, нефрологии и общей практики семейной медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Александр Викторович Бильченко.

В ходе доклада профессор А.В. Бильченко поставил некоторые практические вопросы, которые могут возникать у врачей или же, напротив, могут быть упущены в процессе ведения больных АГ. Ответы на эти вопросы были даны с позиций современных рекомендаций Объединенного национального комитета США (2017).

**Где и как измерять уровень артериального давления (АД)? Имеет ли преимущества самоизмерение больными АД по сравнению с офисным измерением в отношении оценки прогноза и достижения контроля АД?**

Как известно, диагностика АГ включает измерение АД в клинике («офисное» АД), «домашнее» самоизмерение и амбулаторное мониторирование АД.

Следует отметить, что сегодня сложилась парадоксальная ситуация, когда диагноз АГ устанавливается по факту превышения референтных значений АД после нескольких измерений в клинике, и на основании этого принимается решение о тактике лечения на протяжении всей оставшейся жизни пациента. Между тем результаты оценки риска инсульта могут изменяться в зависимости от метода измерения АД. Установлено, что у пациентов с АГ без инсульта в анамнезе повышение систолического АД (САД) на 10 мм рт. ст. в условиях домашнего мониторирования сопряжено с увеличением риска ишемического инсульта на 30%, а всех инсультов – на 30%. Если измерение проводили в клинике, риск ишемического инсульта повышался на 11%, всех инсультов – на 9% (Ohasama study, 1986–1995, 1997–2000, 2001–2005). Таким образом, всем пациентам с АГ необходимо проводить внеофисное измерение АД с фиксацией разницы при различных видах измерения. При этом чем больше разница в результатах, тем большего внимания требует пациент (N.M. Kaplan, 2016).

Крайне важно также помнить о правилах измерения АД в клинике. В настоящее время всем больным рекомендуется проводить измерение АД при каждом обращении к врачу в стандартных условиях как минимум два раза в течение приема. При первом обращении АД измеряют на обеих руках. При обнаружении разницы в уровне АД для дальнейших измерений используют руку с более высоким показателем АД.

**Каков оптимальный целевой уровень АД для снижения сердечно-сосудистого (СС) риска и, в частности, риска инсульта?**

Если говорить о референтных значениях АД для диагностики АГ при различных видах измерения, то при «офисном» измерении в клинике они составляют  $\geq 140/90$  мм рт. ст., при домашнем самоизмерении –  $\geq 135/85$  мм рт. ст., при 24-часовом амбулаторном мониторировании (среднесуточное) –  $\geq 130/80$  мм рт. ст., тогда как ночное АД должно находиться на уровне  $\geq 120/70$  мм рт. ст. (рекомендации ESH/ESC, 2013).

В действующих рекомендациях ESH/ESC (2013) целевой уровень САД для пациентов без сахарного диабета (СД) составляет  $< 140$  мм рт. ст.

С другой стороны, на сегодня получены результаты рандомизированного исследования SPRINT с участием 9361 больного высокого СС риска с САД  $> 130$  мм рт. ст. без СД (The SPRINT Research Group, 2015). В этом исследовании пациенты были рандомизированы

на снижение САД до значений  $< 120$  мм рт. ст. (интенсивная терапия) или до уровня  $< 140$  мм рт. ст. (стандартная терапия). Частота больших СС событий в год у пациентов из группы интенсивной терапии составила 1,65%, тогда как во второй группе – 2,19%. Таким образом, достижение более низкого целевого САД ( $< 120$  мм рт. ст.) обеспечивало дополнительное снижение частоты СС осложнений на 25%, и эти результаты сегодня являются предметом активных дискуссий.

**Имеют ли отличия различные классы антигипертензивных препаратов в отношении профилактики инсульта и снижения СС риска?**

В соответствии с количественной оценкой риска первого инсульта, разработанной Американским обществом кардиологов и Американской ассоциацией инсульта (AHA/ASA, 2006), самыми опасными факторами развития церебрального инсульта являются гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и фибрилляция предсердий (ФП). Соответственно, наиболее эффективными в профилактике инсульта могут быть препараты, обладающие выраженным влиянием на ГЛЖ и ФП, и в этом отношении антигипертензивные средства, безусловно, отличаются. На основании данных, полученных в клинических рандомизированных исследованиях, пациентам с АГ и ГЛЖ рекомендованы ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), антагонисты кальция (АК). ИАПФ, БРА,  $\beta$ -блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов показаны пациентам, нуждающимся в профилактике ФП (ESH/ESC, 2013).

Однако представители одной и той же группы антигипертензивных препаратов могут отличаться по влиянию на факторы риска инсульта. Например, для лосартана доказано преимущество в предотвращении первого пароксизма ФП по сравнению с  $\beta$ -блокаторами (разница составила 33%). В свою очередь, кандесартан и валсартан не продемонстрировали способность предотвращать рецидивы пароксизмальной ФП (ESH/ESC, 2013). В исследовании LIFE было показано, что лосартан на 12% уменьшает частоту внезапной смерти у больных с АГ и ГЛЖ по сравнению с ателнололом (B. Dahlöf et al., 2002).

В исследовании SALT-VAT сравнение фиксированных комбинаций лосартан + гидрохлортиазид (ГХТ) и валсартан + ГХТ в исследовании с 24-часовым амбулаторным мониторированием продемонстрировало сопоставимое снижение АД. Повышение среднесуточного АД при переходе на комбинацию с валсартаном было незначительным (3–4 мм рт. ст.), однако при пересчете на риск развития инсульта и смертельных исходов эта разница оказалась прогностически значимой: отмечалось повышение риска смерти на 10%, инсульта – на 15%, «немых» инсультов – в 1,5 раза. (Y. Shiga, 2011).

**Влияют ли сопутствующие метаболические нарушения у пациентов с АГ на выбор антигипертензивного препарата?**

Метаболические нарушения у больных АГ – частая проблема, с которой сталкиваются сегодня врачи. Характер таких нарушений часто определяет выбор антигипертензивного препарата, поскольку некоторые из них обладают уникальными метаболическими эффектами. Например, гиперурикемия рассматривается как серьезный фактор СС риска, и единственным антигипертензивным препаратом, обладающим отчетливым урикозурическим эффектом, является лосартан. Установлено, что перевод больных с комбинации лосартан + ГХТ (Лозап Плюс) на комбинацию валсартан + ГХТ может приводить к повышению уровня мочевой кислоты (МК) и, соответственно, увеличению СС риска (SALT-VAT Study, Y. Shiga, 2011).

Достаточно часто у пациентов с АГ наблюдается сочетание метаболических нарушений, включая ожирение, и тогда речь идет о метаболическом синдроме, что еще более повышает требования к назначаемым антигипертензивным препаратам. Метаболическая нейтральность – одно из преимуществ представителей группы БРА, поэтому такие препараты и комбинации на их основе – хороший выбор для больных АГ с метаболическим синдромом. В частности, комбинация лосартан + ГХТ позволяет эффективно контролировать ночное АД у больных с ожирением (C. Ibuki, 2014).

Профессор А.В. Бильченко обратил внимание слушателей на тот факт, что риск инсульта определяется не только среднесуточным АД, но и его опасными колебаниями в течение дня и ночи. Особенно опасны резкие подъемы АД в ранние утренние часы, поэтому выбор антигипертензивного препарата или комбинации следует осуществлять с учетом их возможностей в снижении вариабельности АД на протяжении суток и предотвращении резких «скачков» в утреннее время.

В многоцентровом рандомизированном исследовании, в котором сравнивали контроль АД по данным суточного мониторирования при применении лосартана (50 мг/сут) и валсартана (80 мг/сут), демонстрирующих одинаковое снижение офисного АД, было показано, что при применении лосартана наблюдается более однородное антигипертензивное действие в течение 24 ч (Monterosso, 2000).

По данным суточного мониторирования, применение комбинации лосартана 50 мг и ГХТ 12,5 мг позволяет достичь контроля утреннего АД у 81,8% больных (The MAPPY Study, H. Kai, 2015).

Таким образом, лосартан эффективно контролирует АД в течение суток, уменьшает вариабельность АД, обладает выраженным влиянием на такие факторы риска, как ФП и ГЛЖ, и, соответственно, обеспечивает максимальное снижение СС риска у больных АГ.

**С чего начинать медикаментозное лечение АГ: с монотерапии с последующим добавлением второго препарата или с фиксированной комбинации?**

Если уровень офисного АД составляет  $\geq 160/100$  мм рт. ст., то для достижения цели необходимо назначить не менее двух антигипертензивных препаратов.

Лечение также необходимо начинать с комбинации двух препаратов в случае высокого суммарного СС риска, даже если АД находится в пределах 140–159/90–99 мм рт. ст. (ESC, 2013; ACC/AHA, 2017).

Назначение комбинации из трех антигипертензивных препаратов не является целесообразным у пациентов, которым лечение назначается впервые. Если все же принято решение добавить третий препарат в схему лечения, то, учитывая доказанную связь ночного повышения АД и риска СС событий, следует рассматривать возможность назначения в вечернее время одного из антигипертензивных средств.

В ходе выступления лектор описал клинический случай, который продемонстрировал, что в реальной клинической практике даже пациентам с очевидно высоким риском инсульта назначается неадекватная антигипертензивная терапия. Кроме того, лечение в целом часто не соответствует стандартным схемам, рекомендованным для пациентов высокого СС риска.

Пациентка К., 58 лет, с длительным течением АГ. «Домашнее» самоизмерение АД – 150–160/90–94, «офисное» – 162/88 мм рт. ст., пульс – 70–77. Суточное мониторирование показало, что у пациентки нарушен циркадный ритм АД по типу «недостаточная степень ночного снижения» – САД по типу night peaker и диастолическое АД по типу non dipper.

Диагноз: АГ II стадии, состояние после перенесенной транзиторной ишемической атаки (ТИА). ГЛЖ (125,26 г/м<sup>2</sup>), избыточная масса тела (индекс массы тела – 32, окружность талии – 104), предиабет, гипертензивная нефропатия, дислипидемия, бессимптомная гиперурикемия (МК плазмы – 436,7 мкмоль/л).

До обращения пациентка принимала лизиноприл 20 мг/сут, гинкго билоба 2 капс./сут, ацетилсалициловую кислоту 75 мг/сут.

Очевидно, что суммарный кардиоваскулярный риск пациентки в связи с наличием ТИА в анамнезе и сопутствующих метаболических нарушений является не просто высоким, а очень высоким. У данной больной мы в первую очередь говорим о высоком риске церебрального инсульта. С учетом степени СС риска, исходных цифр АД и отсутствия его ночного снижения пациентке следовало на первых же этапах лечения назначить антигипертензивную комбинацию из двух-трех препаратов и обязательно статин.

Была проведена коррекция терапии, в результате которой назначен препарат Лозап Плюс (50 мг лосартан + 12,5 мг ГХТ) – 1 таблетка утром; амлодипин – 5 мг вечером, аторвастатин – 40 мг утром; клопидогрель – 75 мг. На данный момент ведется наблюдение за пациенткой и в случае недостаточного контроля АД рассматривается повышение дозы лосартана до 100 мг (перевод на прием препарата Лозап 100 Плюс).



**Заведующая кафедрой пропедевтики внутренней медицины ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Татьяна Владимировна Колесник** более подробно остановилась на вопросах антигипертензивной терапии у пациентов с гиперурикемией.

#### Задачи антигипертензивной терапии

Основная цель лечения, провозглашенная более 10 лет назад европейскими и национальными экспертами в области АГ, остается неизменной: снижение уровня СС заболеваемости и смертности. Как правило, пациенты полагают, что антигипертензивная терапия необходима исключительно для того, чтобы снизить уровень АД. Такого мнения, к сожалению, придерживаются и многие врачи. Но только лишь достичь целевых значений АД недостаточно. Следующая задача заключается в том, чтобы удержать достигнутый целевой уровень АД. При этом очень важно, чтобы на фоне

сниженного АД терапия обеспечивала эффективную органопroteкцию (положительная реверсия со стороны органов-мишеней и предупреждение возникновения новых поражений). И, наконец, не менее важная задача – борьба с факторами риска, а именно: модификация образа жизни, а также медикаментозная коррекция тех факторов риска, на которые мы можем и должны повлиять.

Профессор Т.В. Колесник привела данные популяционного исследования (2009-2013 гг., 1000 человек), проведенного в г. Днепр, в котором было установлено, что бессимптомная гиперурикемия встречается у 23% мужчин и у 12% у женщин, среди больных АГ ее распространенность больше – 29,5 и 18,2% соответственно. Наличие гиперурикемии повышает риск смерти на 36%, инсульта – на 41%, ФП – на 67%.

Бессимптомная гиперурикемия сопряжена с повышением риска развития АГ, метаболических нарушений, а также хронической болезни почек и СД (M. Kuwabara et al., 2017). Тот факт, что гиперурикемия является одним из ведущих факторов риска ухудшения функции почек подтвердили в своем исследовании S. Domrongkitchhaiporn и соавт. (2005).

Гиперурикемия также стимулирует развитие ГЛЖ. Результаты 10-летнего динамического наблюдения 960 пациентов (средний возраст – 49±13 лет) показали, что частота обнаружения и степень ГЛЖ напрямую связаны с наличием гиперурикемии и со степенью повышения уровня МК в крови (C. Cuspidi et al., 2017).

Это важные данные, если учесть, что ГЛЖ является независимым предиктором СС заболеваемости и смертности, обуславливающий увеличение риска ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда, инсульта, внезапной смерти, сердечной недостаточности. В работе Verdecchia (2001) показано, что увеличение индекса массы миокарда на каждые 29 г/м<sup>2</sup> повышает риск инсульта на 31%. ГЛЖ увеличивает также риск развития ФП в 1,5 раза, что является причиной 20% ишемических инсультов (P.M. Okin et al., 2006). Таким образом, контроль уровня МК у пациентов с АГ будет уменьшать вероятность развития многих сопутствующих состояний, повышающих СС риск, в том числе риск инсульта.

Единственным антигипертензивным препаратом, способным снижать уровень МК, является лосартан (Nishida et al., 2013). Сравнительное исследование комбинаций ирбесартана, олмесартана и лосартана с ГХТ показало, что только применение последней комбинации обеспечивало достоверное снижение уровня МК (Fogari et al., 2008).

Лосартан – единственный антигипертензивный препарат, рекомендованный Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) для снижения риска развития первого инсульта у пациентов с АГ и ГЛЖ. Такое решение экспертов FDA обусловлено в том числе данными о наличии у активного метаболита лосартана самостоятельной антиаритмической активности, что отличает этот препарат от других представителей группы БРА, а также от ИАПФ. Следует учитывать, что у пациентов с пароксизмальной ФП одним из самых назначаемых антиаритмических препаратов является амиодарон. Сочетанное назначение амиодарона и лосартана – эффективная стратегия в предупреждении рецидивов ФП (X. Lan, 2009), которая, как известно, является одним из важнейших факторов риска развития инсульта.

По данным многофакторного регрессионного анализа лосартан имеет множество преимуществ в профилактике инсультов: обеспечивает регресс ГЛЖ; снижает риск возникновения ФП; благоприятно влияет на уровень мозгового натрийуретического пептида и метаболизм липидов; обладает урикозурическим эффектом; уменьшает выраженность микроальбуминурии и тромботический потенциал; снижает частоту возникновения новых случаев СД (R.B. Devereux, B. Dahlöf, 2007).

Очевидно, что у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска, с множественными сопутствующими состояниями и неблагоприятными факторами монотерапия любым антигипертензивным препаратом не обеспечит достаточного эффекта. Таким пациентам с первых этапов лечения целесообразно назначать фиксированную комбинацию на основе лосартана (Лозап Плюс): наличие диуретика в этой комбинации позволит лучше контролировать АД на протяжении суток и обеспечит влияние на другие звенья патогенеза АГ.

Подготовила **Александра Демецкая**



# Здоров'я України<sup>®</sup>

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

**www.health-ua.com**

повна версія всіх номерів  
медичної газети  
«Здоров'я України»:  
загальнотерапевтичні  
та всі тематичні номери





# Медико-социальные проблемы артериальной гипертензии

На рубеже весны и лета – 30, 31 мая и 1 июня в гостеприимной Одессе состоялось одно из наиболее масштабных ежегодных кардиологических мероприятий – научно-практическая конференция, посвященная медико-социальным проблемам артериальной гипертензии (АГ). Мероприятие было организовано по инициативе Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины, Министерства здравоохранения Украины, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), Всеукраинской антигипертензивной ассоциации, Всеукраинской ассоциации превентивной кардиологии и реабилитации, Ассоциации исследователей Украины.

В качестве почетных гостей и докладчиков в конференции приняли участие президент рабочей группы по артериальному давлению (АД) Европейского общества гипертензии, профессор кардиологии Р. Асмар; интервенционный кардиолог, профессор Н. Тасич (г. Белград, Сербия); генеральный секретарь Международного общества здоровья сосудов и стенокардии, профессор Ж. Топучан; председатель правления Белорусской лиги по борьбе с высоким АД, кандидат медицинских наук Ирина Валентиновна Лазарева.

Научные секции, посвященные нюансам в диагностике АГ, особенностям лечения пациентов с различными сопутствующими заболеваниями, тенденциям в определении целевых уровней АД и другим важным вопросам, проходили в разных форматах, включая живые дискуссии между спикерами, интерактивное голосование, вопросы из зала.

Профессор Р. Асмар посвятил один из докладов проблеме АГ у пациентов пожилого возраста. В лекции были рассмотрены три аспекта проблемы: 1) распространенность АГ в пожилой популяции и связанные с ней риски; 2) целевые уровни АД для пожилых; 3) ведение пациентов старческого возраста.

Что касается первого аспекта, то, по данным анализа Фремингемского исследования, распространенность АГ 1 и 2 степени среди лиц 60–79 лет оценивается примерно в 66% среди мужчин и 60% среди женщин. В категории старше 80 лет гендерные различия сдвигаются в обратную сторону, а общая распространенность АГ превышает 70% (D.M. Lloyd-Jones et al., 2005). Отсутствие АГ у 30% популяции старческого возраста докладчик объяснил наличием сопутствующих заболеваний, которые сопровождаются снижением АД. Также распространенность АГ зависит от того, какой пороговый уровень применялся в популяционных исследованиях. Если гипертензией считать уровень АД  $\geq 130/80$  мм рт. ст., то ее распространенность становится выше на 10–14% по сравнению с традиционным критерием  $\geq 140/90$  мм рт. ст.

Перейдя к анализу современных рекомендаций по антигипертензивной терапии у пожилых, докладчик отметил, что эффекты снижения АД до целевого уровня  $<140/90$  мм рт. ст. у пациентов от 60 до 79 лет хорошо изучены. Такой подход обеспечивает снижение частоты фатальных инсультов на 36%, фатальных кардиальных событий – на 25%, общей смертности – на 12%. Поэтому цель  $<140/90$  мм рт. ст. принята большинством экспертных ассоциаций и фигурирует в европейских, канадских, американских, британских клинических рекомендациях.

Однако в настоящее время наблюдается тенденция к ужесточению целей в терапии АГ. В частности, в новых американских рекомендациях по ведению взрослых пациентов с АГ (2017) рекомендовано

начинать медикаментозную терапию при АД  $\geq 130/80$  мм рт. ст. у лиц с диагностированным атеросклерозом или расчетным риском сердечно-сосудистых событий  $\geq 10\%$  за 10 лет. Долгосрочные эффекты такого снижения АД изучены гораздо меньше, чем эффекты от снижения до уровня  $<140/90$  мм рт. ст. Большое значение имеет способ измерения АД – офисное или в домашних условиях, так как при втором способе критерии АГ снижаются на 5 мм рт. ст. Кроме того, следует принимать во внимание переносимость антигипертензивной терапии. С учетом этих факторов решение о том, до какой степени снижать систолическое АД (САД) –  $<130$  или  $<140$  мм рт. ст., целесообразно принимать с учетом индивидуальных особенностей пациента и клинической ситуации. Эффективность лечения следует регулярно оценивать и уменьшать медикаментозную нагрузку, если САД снижается далеко от 130 мм рт. ст. Следует помнить о том, что зависимость сердечно-сосудистого риска от уровня АД подчиняется закону J-кривой, и чрезмерное снижение АД может не уменьшать, а увеличивать риск смерти.

Отдельного внимания заслуживают лица старше 80 лет. Эта популяция очень разнородна: в ней есть и совсем ослабленные, и хорошо сохранившиеся, активные люди. Необходимы новые исследования, чтобы обосновать и оптимизировать антигипертензивную терапию в данной возрастной категории. Рекомендации не содержат однозначного ответа на вопрос о стратегических подходах к контролю АД у таких пациентов, а экстраполируют результаты отдельных исследований на общую популяцию лиц старшего возраста было бы неправильно. Например, в исследовании HYVET для лиц старше 80 лет с исходным АД  $>160/90$  мм рт. ст. был принят целевой уровень АД  $<150/80$  мм рт. ст., но это не означает, что он подойдет всем пациентам данной возрастной категории. В это исследование включали только пациентов, которые проживали в общине (не в домах престарелых) и могли себя обслуживать, без деменции, сахарного диабета (СД), инсульта, сердечной недостаточности (СН), ортостатической гипотензии в анамнезе. Кроме того, результаты исследования HYVET указывают на возможное повышение смертности при чрезмерном снижении АД. Поэтому в некоторых случаях нужно думать о том, как минимизировать, а не усилить терапию. Так, если человек, достигая возраста 80 лет, принимает несколько антигипертензивных препаратов и у него САД  $<130$  мм рт. ст., нужно подумать, какие препараты можно отменить.

В лекции был затронут еще один очень важный клинический аспект – связь гипертензии с развитием деменции и ее разрушительными социально-экономическими последствиями. Деменция является

результатом накопительного действия различных патологических процессов в головном мозге (ГМ), и сосудистая патология – один из факторов, который повышает риск развития данного заболевания. АГ признана одним из основных факторов риска деменции наряду с курением, травмами мозга, ожирением и СД. Например, в исследовании Honolulu-Asia Aging Study убедительно доказано, что АГ в среднем возрасте (45–65 лет) более чем в 4 раза увеличивает риск развития деменции через 20–25 лет. Таким образом, своевременное эффективное лечение АГ можно рассматривать как одно из перспективных направлений в профилактике деменции. Это заставляет задуматься, особенно если учесть, что на сегодня для очень немногих вмешательств или мер профилактики получены доказательства эффективности в предотвращении когнитивного дефицита. Поэтому адекватное и раннее лечение АГ рассматривается как самый важный фактор профилактики деменции.

«Современная роль денервации почечных артерий (ДПА) как метода лечения АГ» – доклад с таким названием представил профессор Н. Тасич. Цель данного вмешательства – устранение влияния симпатического отдела нервной системы на почки путем катетерной радиочастотной абляции нервных волокон, проходящих в стенках почечных артерий.

Метод основан на следующих патофизиологических предпосылках и допущениях:

- избыточная активация симпатической нервной системы играет важную роль в патогенезе резистентной АГ (РАГ);
- в результате прерывания эфферентных путей уменьшается задержка воды и соли, подавляется синтез ренина и улучшается почечный кровоток;
- эффект денервации почек при АГ частично объясняется прерыванием афферентных путей, что приводит к замедлению процессов гипертрофии сердца и ремоделирования артерий.

Лектор напомнил, что основным показанием к ДПА является истинно резистентная гипертензия. Поэтому перед тем как рассматривать возможность направления на ДПА, следует убедиться в приверженности пациента к медикаментозной терапии, адекватности доз и длительности приема антигипертензивных препаратов, правильности измерений АД, а также исключить потенциально излечимые причины вторичной гипертензии.

Первоначально метод ДПА был воспринят интервенционными кардиологами с большим энтузиазмом. Первые клинические исследования SIMPLICITY HTN 1 и 2 подтвердили, что существующая техника радиочастотной катетерной абляции действительно обеспечивает симпатическую денервацию почки, приводит

к достоверному и стойкому снижению АД (САД – на 20–30 мм рт. ст., диастолического АД – на 10–16 мм рт. ст. от исходного) с сохранением результата до 3 лет после вмешательства. Но затем в исследовании SIMPLICITY HTN 3 (2014) были получены обескураживающие нейтральные результаты. Отличие дизайна от предыдущих исследований состояло в том, что в группе контроля выполнялось ложное вмешательство без денервации (имитация). По сравнению с контролем в группе ДПА не было достигнуто достоверного снижения АД.

Причины этого провала обсуждаются до сих пор. Их ищут и в дизайне исследования, и в самой технике ДПА. Предполагается, что во многих случаях денервация была неполной из-за недостаточной энергии абляции, неопытности операторов и несовершенства катетеров первого поколения.

Возможно, что эффективность ДПА сильно зависит от исходного уровня АД. Так, по данным всемирного регистра ДПА SIMPLICITY Registry, наилучшие результаты наблюдались у пациентов с исходным САД  $>160$  мм рт. ст.: у них достигалось снижение офисного САД в среднем на 21,4 мм рт. ст. спустя 6 мес после вмешательства. В то же время у пациентов с меньшей степенью АГ результаты были намного скромнее: динамика САД не превышала 5 мм рт. ст. (M. Bohm et al., 2014).

Профессор Н. Тасич считает, что также не исключено влияние «эффекта Хоторна» (Hawthorne) – повышение приверженности пациентов к медикаментозной терапии в ответ на повышенное внимание к ним врачей, в результате чего в контрольной группе SIMPLICITY HTN 3 могло быть достигнуто сопоставимое снижение АД.

Так или иначе, вскоре после опубликования результатов этого исследования энтузиазм по отношению к методу ДПА значительно ослаб. Производители медицинского оборудования свернули свои программы исследований, а в Германии расходы на ДПА перестали покрывать из бюджета.

Тем не менее успех предыдущих исследований и строгое патофизиологическое обоснование не позволяют отбросить метод ДПА как бесперспективный. Возрождение интереса к нему связано с совершенствованием технологии абляции. В серии исследований Simplicity использовался моноэлектрод первого поколения, а операторы имели небольшой опыт абляции почечных артерий. В рандомизированном исследовании SPYRAL HTN OFF MED применялась новая четырехэлектродная система с возможностью абляции не только ствола почечной артерии, но и ее ветвей. Лектор отметил и другие важные отличия этого исследования от программы Simplicity. В нем участвовали только опытные операторы; пациенты не принимали антигипертензивные препараты после рандомизации, причем осуществлялся тщательный контроль этого условия по анализам крови и мочи. Включались пациенты с более умеренной гипертензией: офисное САД –  $162 \pm 7$  мм рт. ст. по сравнению со  $180 \pm 16$  мм рт. ст. в исследовании SIMPLICITY HTN 3.

В результате получено очередное подтверждение правильности концепции ДПА





в лечении РАГ. В частности, наблюдалось клинически значимое снижение АД в течение 3 мес после процедуры у пациентов с умеренной АГ, не принимавших медикаментозной терапии, по сравнению с группой контроля (ложное вмешательство). При этом, несмотря на более обширную зону абляции, не наблюдалось ни одного осложнения.

Результаты SPYRAL HTN послужили толчком к продолжению исследований в области ДПА. В настоящее время проходят более крупные международные исследования RADIANCE-HTN и REQUIRE, задачей которых является подтверждение эффективности и безопасности данного метода лечения РАГ.

**Руководитель отделения симптоматических гипертензий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко** один из своих докладов посвятил роли сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в развитии деменции.

Кардиоваскулярная патология сопровождается развитием деменции в 20-30% случаев. Среди основных причин сосудистой деменции выделяют инфаркты ГМ (ишемические или геморрагические), а также патологию мелких и крупных сосудов ГМ. Большое значение имеет степень распространения атеросклеротического процесса в сосудах, что сопровождается окклюзией, хронической гипоперфузией и активацией процессов оксидантного стресса.

Важно отметить, что почти у половины пациентов на момент развития инсульта уже наблюдаются когнитивные нарушения. В то же время постинсультная деменция возникает в 7-40% случаев, и риск ее развития зависит от многих факторов — локализации инсульта, его тяжести, возраста пациента, а также от уже существовавшего того или иного цереброваскулярного заболевания (S.T. Pendlebury et al., 2009). В частности, существенно повышают риск развития деменции так называемые немые инфаркты ГМ, которые обнаруживают при использовании нейровизуализационных методов диагностики преимущественно у пожилых пациентов. В одном из исследований было показано, что почти в 40% случаев у лиц пожилого возраста на аутопсии обнаруживаются микроинфаркты ГМ (J.A. Sonnen et al., 2007).

Как профилактировать деменцию — вопрос, на который сегодня еще не получен ответ. В рекомендациях Американской ассоциации сердца акцент делается на модификации образа жизни (контроле массы тела, достаточной физической активности, ограничении алкоголя) (IIb, B). Что касается медикаментозной терапии, то использование антиоксидантов и витаминов группы В считается допустимым, но их эффективность не доказана (III, A).

Профессор Ю.Н. Сиренко подчеркнул, что данные, полученные для антигипертензивной терапии в отношении профилактики деменции, выглядят очень впечатляюще. Например, показано, что длительный прием антигипертензивных средств уменьшает риск развития деменции у пожилых пациентов на 55% (F. Forette et al., 2002). Положительные результаты демонстрирует и метаанализ нескольких рандомизированных исследований в области профилактики деменции (J. Birns et al., 2003; V. Feigin et al., 2005; B.M. Guinness et al., 2008). Очевидно, что достижение эффективного контроля АД на популяционном уровне не только обеспечит снижение частоты развития инфарктов миокарда и инсультов, но и может внести существенный вклад в уменьшение распространенности деменции.

**Руководитель отдела диабетологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук Любовь Константиновна Соколова** остановилась на основных аспектах проблемы СД, в том числе на проблеме высокого сердечно-сосудистого риска у этих больных.

У больных СД 2 типа риск развития ССЗ в 3-4 раза выше, чем у пациентов без диабета, и именно кардиоваскулярная патология является ведущей причиной смерти в данной популяции пациентов. Гипергликемия

способствует более быстрому прогрессированию атеросклероза за счет гликозилирования белков клеточных мембран и нарушения транспорта липопротеинов низкой и высокой плотности. С другой стороны, инсулинорезистентность является важным триггерным фактором развития АГ, дислипидемии и микроциркуляторных нарушений в различных тканях и органах. В свою очередь, АГ и СД — мощные факторы ухудшения почечной функции, что обуславливает запуск кардиоренального континуума и резкое ухудшение прогноза пациентов. Профессор Л.К. Соколова отметила, что ведение пациентов с СД 2 типа включает два важных направления: гипогликемическую терапию и терапию, направленную на профилактику сердечно-сосудистых осложнений. Первичная сердечно-сосудистая профилактика у пациентов с СД подразумевает, прежде всего, обеспечение эффективного контроля АД при наличии АГ. При этом антигипертензивные препараты следует выбирать с учетом данных об их влиянии на метаболические показатели, в первую очередь параметры углеводного обмена. С другой стороны, современные требования к гипогликемическим препаратам включают возможность влияния на состояние сосудистого русла, снижение риска развития микро- и макрососудистых осложнений. Так, метформин, который широко применяется при СД и является препаратом выбора, согласно последним рекомендациям Американской диабетической ассоциации, обладает способностью улучшать функцию эндотелия и уменьшать выраженность воспаления и оксидантного стресса на микроциркуляторном уровне.



Лектор остановилась на особенностях гипогликемической терапии у пациентов с СД и СН, отметив, что у пациентов с документально подтвержденной ишемической болезнью сердца рекомендована комбинированная гипогликемическая терапия с включением метформина и препаратов сульфонилмочевины.

Назначение тиазолидиндионов, которые применяются при СД, ограничено у пациентов с ССЗ в связи с риском прогрессирования СН. Что касается ингибиторов дипептидилпептидазы-4, то считается, что они не влияют на течение ССЗ. Однако в исследовании SAVOR-TIMI 53 у пациентов, применявших саксаглиптин, отмечено увеличение количества случаев госпитализации по поводу уже существующей СН (B.M. Scirica et al., 2013).

Перспективными в отношении влияния на сердечно-сосудистый риск являются ингибиторы натрийзависимых котранспортеров глюкозы 2 типа — эмпаглифлозин и дапаглифлозин: в исследовании EMPA-REG OUTCOME на фоне их применения наблюдалось снижение кардиоваскулярной смертности на 38% (B. Zinman et al., 2015).

Кардиопротекторные свойства демонстрируют и агонисты глюкагоноподобного пептида-1. Так, в исследовании LEADER лираглутид продемонстрировал снижение кардиоваскулярной смертности на 22%, а нефатального острого инфаркта миокарда — на 12% (S.P. Marso et al., 2016).



**Ведущий научный сотрудник отделения симптоматических гипертензий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Анна Дмитриевна Радченко** проанализировала взаимосвязь АГ и СД с позиции кардиолога.

АГ — самое распространенное состояние, которое встречается у больных СД. Хорошо известно, что у пациентов с АГ и СД риск смерти от любых причин и сердечно-сосудистых осложнений значительно выше, чем у пациентов без СД. Согласно так называемой гипотезе «общей почвы» возникновения СД и АГ, их общим фактором риска является инсулинорезистентность. Кроме того, АГ сопровождается эндотелиальной

Согласно рекомендациям Всемирной лиги по борьбе с гипертензией суточное содержание соли в пищевом рационе должно составлять <5 г, а натрия — <2 г. Между тем в странах Восточной Европы среднее потребление соли за сутки составляет 10 г, а в Украине — 10,7 г (исследование NUTRICODE).

Известно, что диета с высоким содержанием калия и низким содержанием натрия способствует снижению АД. Так, в исследовании PURE было показано, что соотношение поступающих в организм с пищей натрия и калия больше коррелирует со степенью АГ, чем количество каждого из этих электролитов, употребляемого отдельно (Eng. J. Med., 2014). В частности, в исследовании NOMAS соотношение  $\text{Na}^+/\text{K}^+ > 1,22$  было независимым предиктором развития инсульта (J. Willey et al., 2017). В то же время японское исследование NIPPON продемонстрировало, что соотношение  $\text{Na}^+/\text{K}^+ > 1,39$  было мощным предиктором кардиоваскулярной смертности и инсульта (A. Okuyama et al., 2016).

О необходимости снижения потребления соли, казалось бы, известно даже тем людям, которые не являются приверженцами здорового образа жизни и питания. Но достигаем ли мы цели, если отказываемся только от явно пересоленных продуктов, без которых еще вчера невозможно было представить рацион украинца? Задумываемся ли мы о том, сколько соли содержится в обычном хлебе или даже сладком круассане? В большинстве ситуаций, конечно же, нет. Кроме того, до сих пор существуют мифы относительно снижения солевой нагрузки путем использования морской или гималайской розовой соли. На самом деле продуктом со сниженным содержанием натрия (70% NaCl) является гипонатриевая соль. Употребление гипонатриевой соли позволяет на треть уменьшить поступление в организм натрия.

В некоторых европейских странах, например в Испании, на государственном уровне принято решение о постепенном снижении содержания соли в хлебе. Это пример ответственного отношения власти к здоровью нации и наличия воли для осуществления профилактических мер, которые требуют не финансовых затрат, а настойчивости и тщательного контроля.

В нашей стране на данный момент существует проект рекомендаций Ассоциации кардиологов Украины и Ассоциации диетологов Украины относительно диеты со сниженным содержанием соли. В документе указывается, что уменьшение употребления соли на 5 г снижает риск развития ишемической болезни сердца на 17%, инсульта — на 23%. Соблюдение диеты с низким содержанием соли способствует также более эффективному контролю симптомов СН. Известно, что ограничение потребления соли у пациентов с АГ в определенных ситуациях может быть не менее эффективным, чем прием современного антигипертензивного препарата.

Подробное изложение других, не менее интересных докладов, посвященных проблемам диагностики и лечения АГ, а также междисциплинарным вопросам, читайте в следующем выпуске тематического номера газеты.

Подготовили **Дмитрий Молчанов** и **Людмила Онищук**



# IV Научно-практическая конференция «Мультидисциплинарные аспекты сердечно-сосудистой патологии»: обзор материалов

27 апреля в г. Киеве на базе ГУ «Институт сердца МОЗ Украины» проходила IV Научно-практическая конференция «Мультидисциплинарные аспекты сердечно-сосудистой патологии». Институт сердца и Национальная медицинская академия последипломного образования (НМАПО) им. П.Л. Шупика (г. Киев) продолжают успешно использовать формат междисциплинарного обмена опытом и новыми данными доказательной медицины, ведь современным врачам терапевтической клиники приходится работать на стыке специальностей, развивая разностороннее клиническое мышление. В этот раз тематика конференции охватила такие проблемы, как резистентная гипертензия, головокружение и сердечно-сосудистые риски сахарного диабета (СД).



Заведующий кафедрой функциональной диагностики НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Олег Иосифович Жаринов прокомментировал мировую тенденцию к снижению целевых значений артериального давления (АД) и трудности лечения пациентов с резистентной гипертензией. В новых европейских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ), кото-

рые выйдут в этом году, не исключаются снижение пороговых значений АД и пересмотр дефиниции АГ. Собственно, это уже произошло в США, где в конце 2017 г. были приняты новые рекомендации по определению и лечению повышенного АД у взрослых. Событием, которое послужило толчком к изменениям, стало нашумевшее исследование SPRINT. Дополнительное (интенсивное) снижение систолического АД до уровней <120 мм рт. ст. по сравнению со стандартным подходом (<140 мм рт. ст.) сопровождалось очевидным расхождением кривых частоты сердечно-сосудистых событий приблизительно с первого года наблюдения. В среднем (3,26 года терапии) различия составили 25%. Интенсивное снижение АД достигалось ценой более частых случаев синкопальных состояний, поражения почек, электролитных расстройств, но абсолютное количество этих событий было не настолько значительным, чтобы перечеркнуть преимущества. Результаты SPRINT вызвали живые дискуссии, которые продолжаются и сегодня. Но в конечном итоге девять авторитетных ассоциаций «подписались» под новыми американскими рекомендациями, в которых принят целевой уровень АД <130/80 мм рт. ст., правда, с разными классами рекомендации для пациентов с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями (I) и без дополнительных маркеров сердечно-сосудистого риска (IIb). В Украине же пока сохраняются целевые значения <140/90 мм рт. ст. для общей популяции пациентов с гипертензией и <140/85 мм рт. ст. для лиц с СД.

Рассматривая проблему резистентной АГ (РАГ) с точки зрения клинициста, докладчик представил современные критерии этого состояния (M. Moser, J. Setaro, 2006):

- АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. на фоне лечения;
- АД  $\geq 130/80$  мм рт. ст. у пациентов с СД или хронической болезнью почек (ХБП).

Обязательное условие для диагностики РАГ — подтвердить приверженность пациента к лечению тремя препаратами в оптимальных дозах (один из них — диуретик). Резистентной также следует считать АГ, при которой целевой уровень АД достигается на фоне приема четырех и более препаратов.

Распространенность РАГ точно не известна, но, безусловно, она часто встречается на практике. Профессор О.И. Жаринов попытался составить клинический портрет пациента с РАГ. Высокий исходный АД, пожилой возраст, чаще женщины с избыточным весом или ожирением, чрезмерное потребление соли, СД, ХБП, гипертрофия левого желудочка, низкая физическая активность, нерациональное питание — перечисленные характеристики в тех или иных сочетаниях типичны для РАГ.

Первый шаг при обследовании пациента — понять, действительно ли АГ является резистентной. Для этого необходимо точное измерение АД, в том числе при необходимости суточное мониторирование. Докладчик напомнил, что пороговые значения АД различаются в зависимости от метода измерения. Домашние измерения рекомендуются как более чувствительный метод контроля, чем офисные: критерием гипертензии является АД  $>135/85$  мм рт. ст. Кроме того, домашние измерения помогают выявить АГ белого халата и маскированную АГ, поэтому домашний самоконтроль следует рекомендовать всем пациентам.

Второй этап — оценить назначенное ранее лечение и приверженность пациента. Именно неадекватные назначения и низкая приверженность к терапии являются самыми частыми причинами псевдорезистентности (до 80% случаев!). Если стабильное повышение АД на фоне адекватной терапии подтверждается, следует исключить вторичный характер гипертензии (первичный альдостеронизм, синдром обструктивного апноэ сна, ХБП, стеноз почечной артерии).

Подходя к лечению пациента с РАГ, следует в первую очередь использовать потенциал немедикаментозных мер: контроля массы тела, регулярных физических нагрузок, низкосолевой диеты, ограничения алкоголя, при необходимости провести лечение синдрома обструктивного апноэ сна.

Современная базисная стратегия медикаментозной терапии тяжелой АГ заключается в использовании тройных комбинаций ингибитора ангиотензинпревращающего фермента / блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) с блокатором кальциевых каналов (БКК) и диуретиком. При недостаточной эффективности четвертым препаратом может быть антагонист минералокортикоидных рецепторов в высоких дозах (до 200 или даже 400 мг спиронолактона или до 100 мг эплеренона), а также препарат центрального действия (моксонидин, но не резерпин!) или прямой вазодилататор. При этом, проводя коррекцию терапии у пациента с РАГ, следует стремиться к максимальному использованию преимуществ фиксированных комбинаций (ФК). Их основная идея заключается в повышении приверженности за счет уменьшения общего количества таблеток, которые пациент должен принимать ежедневно.

При всем разнообразии ФК, доступных на рынке, и сдержанности экспертных обществ, которые не отдают предпочтения каким-либо конкретным препаратам, перед врачом всегда возникает вопрос: какую комбинацию использовать? Приятной новостью стало появление в Украине ФК Атенгто: олмесартан + амлодипин в таблетках по 20/5 и 40/10 мг. Стоит отметить, что это единственная ФК максимальной дозы амлодипина с максимальной дозой БРА в одной таблетке. Сочетание компонентов максимально отвечает требованиям к терапии РАГ. В классе БРА олмесартан выделяется стойкостью связывания с рецепторами к ангиотензину. Получены доказательства более высокой эффективности молекул длительного действия, таких как олмесартан медоксомил, в достижении целевого АД и его удержания. Из группы БКК для использования в составе ФК лучшим остается амлодипин, который изучался у десятков тысяч пациентов в исследованиях с различными дизайнами и не уступил ни одному из препаратов, с которыми сравнивался, по эффективности снижения уровня АД в режиме монотерапии.

Мощный гипотензивный эффект комбинации хорошо изучен, в том числе у самых сложных пациентов — с СД, ожирением. В исследовании SERVE приняли участие 15 тыс. пациентов с АГ и коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые не достигли целевого АД на первичном этапе медицинской помощи. При использовании олмесартана с амлодипином отмечено эффективное снижение АД в зависимости от тяжести гипертензии: чем выше исходная степень АГ, тем больше снижалось АД. Но при этом у пациентов с нетяжелой АГ, изолированной систолической АГ на фоне лечения не наблюдалось гипотензии или чрезмерного снижения диастолического АД (P. Bramlage et al., 2010).

Интересные данные получены в исследовании, первичной задачей которого было сравнить ФК олмесартана 20-40 мг с амлодипином 5-10 мг и периндоприла 4-8 мг с амлодипином 5-10 мг по эффективности удержания АД после пропуска приема очередной дозы. Во-первых, ФК олмесартана с амлодипином быстрее снижала АД в ходе 24-недельного наблюдения; во-вторых, АД удерживалось в безопасных пределах до двух суток даже после пропуска приема дозы (J. Redon et al., 2016).

И наконец, по результатам метаанализа 208 исследований с участием более 94 тыс. пациентов, опубликованного в 2016 г., комбинация олмесартана с амлодипином возглавила рейтинг ФК с самым мощным антигипертензивным эффектом, превзойдя комбинации фелодипин/метопролол, олмесартан/гидрохлортиазид и валсартан/гидрохлортиазид (рис. 1).

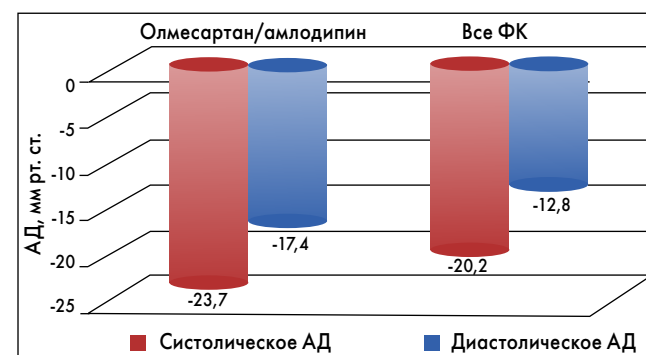


Рис. 1. Среднее снижение АД на фоне приема олмесартана с амлодипином по сравнению с другими ФК (М.А. Paz et al. Medicine, 2016; 95 (30): e4071)

Подводя итог, профессор О.И. Жаринов отметил, что неадекватный контроль АД приходится констатировать у большинства пациентов, тем не менее, истинно резистентными являются не более 15% случаев АГ. Основные причины недостижения целевого уровня АД — неадекватное назначение и низкая приверженность. В борьбе с РАГ ключевая роль отводится немедикаментозным методам и современным ФК.



Доцент кафедры неврологии № 1 НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Марина Анатольевна Третьяковская раскрыла нюансы дифференциальной диагностики и лечения головокружения. Головокружение — одна из самых частых жалоб в практике терапевтов, неврологов, кардиологов и врачей других специальностей. Докладчик напомнила о нюансах терминологии и необходимости пра-

вильно интерпретировать жалобы. Истинное головокружение (в англоязычной научной литературе — vertigo) определяется как иллюзия движения собственного тела или окружающих предметов. Для описания состояний нарушения равновесия, «потемнения в глазах», предобморочного состояния за рубежом чаще всего используют термин dizziness, которому нет аналога в русском языке (в украинском — «запаморочення»).

Головокружение представляет собой гетерогенный по происхождению и патофизиологическим механизмам клинический признак. Истинное или вестибулярное головокружение обусловлено органическим поражением периферического (внутреннее ухо) или центрального отделов вестибулярной системы (мозжечок, ствол головного мозга, экстрапирамидная система). Невестибулярное головокружение, которому обычно соответствует термин dizziness, может быть результатом множества патологических состояний центральной нервной системы — ЦНС (травма, инсульт, болезнь Паркинсона, эпилепсия, деменция, опухоли), а также сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипотензия, аритмии, стеноз и коарктация аорты и др.).

Характерными особенностями периферического вестибулярного головокружения являются:

- приступообразное течение — головокружение возникает внезапно и так же внезапно прекращается;
- ограниченность приступа во времени (как правило, не дольше 24 ч);
- сочетание головокружения с выраженными вегетативными расстройствами (тошнота, рвота), а также нарушениями слуха;
- хорошее самочувствие между приступами;
- быстрая компенсация за счет включения центральных компенсаторных механизмов.

Для вестибулярного головокружения центрального генеза характерны:



- хроническое течение, отсутствие четких временных границ;
- сочетание с другими симптомами поражения ЦНС (стволовыми, экстрапиримидными, глазодвигательными и др.);
- длительное (месяцы, годы) присутствие остаточной вестибулярной дисфункции вследствие ограниченности компенсаторных возможностей;
- отсутствие нарушений слуха.

Вместе с тем в случае острого процесса в ЦНС головокружение по своему характеру и интенсивности во многом сходно с таковым, которое наблюдается при патологии периферического отдела вестибулярного анализатора. К таким случаям относится, например, изолированный инфаркт редкой локализации — в медиальной поверхности червя мозжечка, при котором головокружение очень напоминает периферическую вестибулопатию.

Важность дифференциальной диагностики центрального и периферического поражения вестибулярного анализатора обусловлена тем, что различные заболевания, ставшие причиной головокружения, требуют разных лечебных и профилактических подходов. Например, если удастся установить, что причиной головокружения являются лакунарные инфаркты мозга в вертебро-базиллярном бассейне, то очевидно, что на первый план в стратегии дальнейшего ведения пациента выходят коррекция сосудистых факторов риска, вторичная профилактика инсульта. Заболевания внутреннего уха (болезнь Меньера, вестибулярный нейронит) требуют совершенно иных подходов к лечению. Однако на первичном этапе бывает трудно провести дифференциальную диагностику, а пациент нуждается в быстром купировании головокружения и сопутствующей вегетативной симптоматики. Считается, что патогенез вестибулярной дисфункции связан с активацией гистаминовых рецепторов, находящихся в головном мозге (преимущественно в гипоталамической области, мозжечке и стволе) и в лабиринте, а также с ухудшением кровотока во внутреннем ухе и вестибулярных ядрах. Отсюда возникла идея применения комбинированных препаратов с антигистаминными и сосудистыми свойствами для купирования головокружения.

Примером является препарат Арлеверт, содержащий в одной таблетке 20 мг циннаризина и 40 мг дименгидрината. Циннаризин — избирательный БКК, подавляющий избыточную возбудимость сенсорных клеток лабиринта. Дименгидринат блокирует М-холинорецепторы и  $H_1$ -гистаминовые рецепторы, подавляя передачу сигналов в вестибулярных и вегетативных ядрах ствола мозга, что проявляется противорвотным действием и уменьшением чувства головокружения. Синергия эффектов циннаризина и дименгидрината объясняет более высокую клиническую эффективность препарата Арлеверт по сравнению с монотерапией компонентами или другими известными препаратами для лечения вестибулярных расстройств.

Так, по данным метаанализа пяти исследований эффективности терапии центрального, периферического и сочетанного вестибулярного головокружения (D. Schremmer et al., 1999) через 4 нед лечения Арлеверт оказался в 2,4 раза эффективнее бетагистина, а также почти в 2 раза эффективнее дименгидрината и циннаризина, применяемых отдельно.

В рандомизированном двойном слепом исследовании у пациентов с односторонним вестибулярным невритом (A.W. Scholtz et al., 2012) Арлеверт в дозе 20/40 мг 3 раза в сутки достоверно превосходил бетагистин в дозе 12 мг 3 раза в сутки по эффективности купирования симптомов головокружения: уже на первой неделе различия составили 87%, а на четвертой неделе они сохранялись (рис. 2).

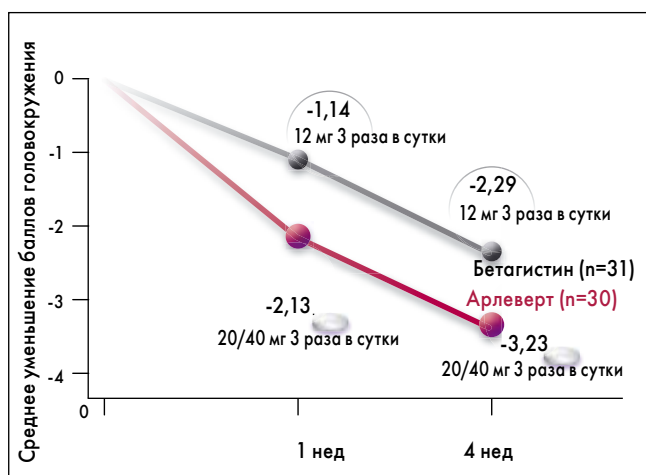


Рис. 2. Арлеверт превосходит бетагистин по эффективности купирования головокружения у пациентов с вестибулярным невритом

За более чем 20 лет применения препаратом Арлеверт пролечено более 10 млн пациентов. За это время клиницисты докладывали всего лишь о 85 случаях побочных

эффектов, из них 22 были связаны с желудочным дискомфортом, 1 — с двигательным расстройством, 1 — с лекарственно-индуцированным паркинсонизмом, 1 — с тремором. Таким образом, Арлеверт можно считать безопасным препаратом для лечения головокружения.

В 2015 г. опубликованы результаты проспективного исследования, проведенного в Германии в условиях первичной практики (A.W. Scholtz et al., 2015) для изучения препарата Арлеверт при различных типах головокружения, в том числе у пациентов, которые не ответили на предыдущую терапию (30%). Из 1475 пациентов 62% имели сопутствующие заболевания и принимали другие препараты. **Несмотря на коморбидность, полипрагмазию и негативный опыт предыдущего лечения, пациенты хорошо отвечали на терапию комбинацией дименгидрината и циннаризина; отказ от лечения по причине побочных эффектов отмечен только в 3 случаях. На основании результатов исследования авторы рекомендуют Арлеверт в качестве средства первой линии терапии головокружения для быстрого купирования симптомов до уточнения диагноза, особенно на первичном этапе.**

Кроме медикаментозной терапии важную роль играет вестибулярная реабилитация — создание условий для ускорения компенсации функций вестибулярной системы и скорейшей адаптации ее к повреждению. Лектор напомнила факторы, способствующие вестибулярной компенсации (активное общение и мобилизация; активные и пассивные движения; тесты на выполнение тонких движений; визуальные стимулы), и факторы, которые мешают компенсации, — седация, неподвижность, темное помещение, уединение.



Заведующий отделом радиационной эндокринологии ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук Алексей Валентинович Каминский посвятил свою лекцию сердечно-сосудистым эффектам сахароснижающей терапии. Как известно, смертность и экономические потери, связанные с неинфекционной эпидемией XXI века — СД 2 типа, обуслов-

лены преимущественно макрососудистыми осложнениями. До первого инсульта или инфаркта проходит в среднем 5-10 лет после постановки диагноза СД. Причинами повышения риска сердечно-сосудистых катастроф являются дислипидемия и атеросклероз, которые развиваются раньше, чем глубокие нарушения углеводного обмена. Микрососудистые осложнения, такие как диабетическая нефропатия (ДН), связаны с длительной неконтролируемой хронической гипергликемией, поэтому развиваются позже: терминальная стадия ДН наступает при стаже диабета в среднем 15-20 лет. Вот почему экспертные эндокринологические общества постоянно обращают внимание на приоритеты оценки и коррекции сердечно-сосудистых рисков у всех пациентов с метаболическим синдромом и СД. В рекомендациях по терапии СД 2 типа акценты постепенно смещаются в пользу препаратов, действие которых направлено не только на нормализацию уровня глюкозы, но и на снижение риска сердечно-сосудистых событий. На сегодня очевидно, что именно такой подход продлевает больным жизнь и является наиболее экономически целесообразным. Это в полной мере отражено и в новых стандартах медицинской помощи пациентам с диабетом, изданных Американской диабетической ассоциацией в 2018 г. Поэтому каждый клиницист, имеющий дело с диабетом, должен понимать различия сердечно-сосудистых эффектов сахароснижающих препаратов.

Нет необходимости напоминать, что препаратом первой линии и основой медикаментозной терапии СД 2 типа является метформин. Это означает, что его следует назначить первым и как можно скорее любому пациенту с СД 2 типа, у которого диета и умеренные физические нагрузки не привели к нормализации уровня гликозилированного гемоглобина. Столь категоричная и единогласная рекомендация американских и европейских диабетологических обществ имеет под собой веское обоснование: метформин — один из немногих сахароснижающих препаратов с убедительной доказательной базой кардиопротекции.

Сахароснижающий эффект — это только малая часть преимуществ метформина. Он нормализует липидный профиль, нейтрален по отношению к массе тела или снижает ее, эффективен в отношении системного воспаления, неалкогольного стеатогепатоза, улучшает функцию эндотелия, является молекулой с антиканцерогенными свойствами. Необходимо отметить и невысокую стоимость терапии метформином, что делает ее доступной во всех странах. На украинском рынке качественный немецкий метформин производства «Берлин Хем» — Сиофор — в свое время стал первым препаратом метформина и продолжает удерживать позицию лидера.

При недостаточной эффективности монотерапии метформин не отменяется, а остается базисным препаратом, и к нему присоединяется один из дополнительных сахароснижающих препаратов. В аспекте сердечно-сосудистой профилактики совсем не безразлично, какой из них выбрать.

Второе место по частоте назначений после метформина не случайно удерживают препараты производных сульфонилмочевины (ПСМ). Это экономически доступная и эффективная сахароснижающая терапия с эффектом сенситизации тканей к действию инсулина, кроме того, для данной группы препаратов доказано нефропротективное действие и снижение риска других микрососудистых осложнений. В Украине из класса ПСМ представлены как самая современная молекула — глимепирид (Олтар), так и классический препарат — глибенкламид (Манинил). К негативным сторонам ПСМ можно отнести риск развития гипогликемии и увеличение массы тела.

Комбинация метформина с ПСМ является рациональной, поскольку обеспечивает сочетание кардиопротекции с нефропротекцией. Кроме того, метформин компенсирует прибавку массы тела, вызванную ПСМ.

Кардиопротективные свойства также доказаны для одного представителя класса агонистов глюкагоноподобного пептида 1 типа — лираглутида. Однако высокая стоимость ограничивает применение этих препаратов.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) улучшают секрецию инсулина и уменьшают синтез глюкагона. В Украине доступны такие представители, как саксаглиптин и ситаглиптин. Они отличаются хорошей переносимостью, редко вызывают гипогликемию, но практически нейтральны по отношению к сердечно-сосудистым рискам и не обладают нефропротективными свойствами. В исследовании SAVOR-TIMI с саксаглиптином при незначительном (на 5%) уменьшении риска инфаркта миокарда общая смертность повышалась на 11%, частота госпитализаций по причине сердечной недостаточности (СН) — на 27%. Из других недостатков — кожные побочные эффекты, редко панкреонекроз, ухудшение течения СН, высокая стоимость. В США и Европе в инструкции по применению ДПП-4 введено предупреждение: не назначать пациентам с СН и нефропатией.

Похожую позицию занимают тиазолидиндионы — розиглитазон и пиоглитазон. Эксперты относятся к ним сдержанно, отмечая нейтральность по отношению к сердечно-сосудистым рискам. Вместе с тем показана способность этих препаратов увеличивать риск госпитализации по причине СН.

Еще одна перспективная группа сахароснижающих средств — ингибиторы натрий-2 котранспортеров глюкозы (SGLT-2). Они уменьшают реабсорбцию глюкозы и усиливают ее выведение с мочой. Хорошо переносятся, редко вызывают гипогликемию. Полезные побочные эффекты — снижение массы тела и уменьшение объема циркулирующей крови, что приводит к снижению АД. К недостаткам относятся высокая стоимость, повышение риска мочеполовых инфекций, вплоть до уросепсиса и пиелонефрита. Для SGLT-2 не доказан классический эффект кардиопротекции. Только эмпаглитозин продемонстрировал способность снижать риск сердечно-сосудистых событий и смертности в исследовании EMPA-REG. Однако доступный в Украине представитель класса SGLT-2 дапаглитозин не имеет доказательной базы кардиопротекции.

В 2016 г. Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) распространило официальное предупреждение: не назначать SGLT-2 пациентам даже с умеренной нефропатией. Эти препараты работают только тогда, когда сохранена функция почек. При скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> применение SGLT-2 противопоказано. У пациентов с нефропатией возможно острое повреждение почек, особенно при одновременном приеме с нестероидными противовоспалительными препаратами. Кроме того, Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) предупреждает о повышении в 2 раза риска ампутаций нижних конечностей на фоне приема SGLT-2. Гипотетически это может быть связано с уменьшением перфузии тканей.

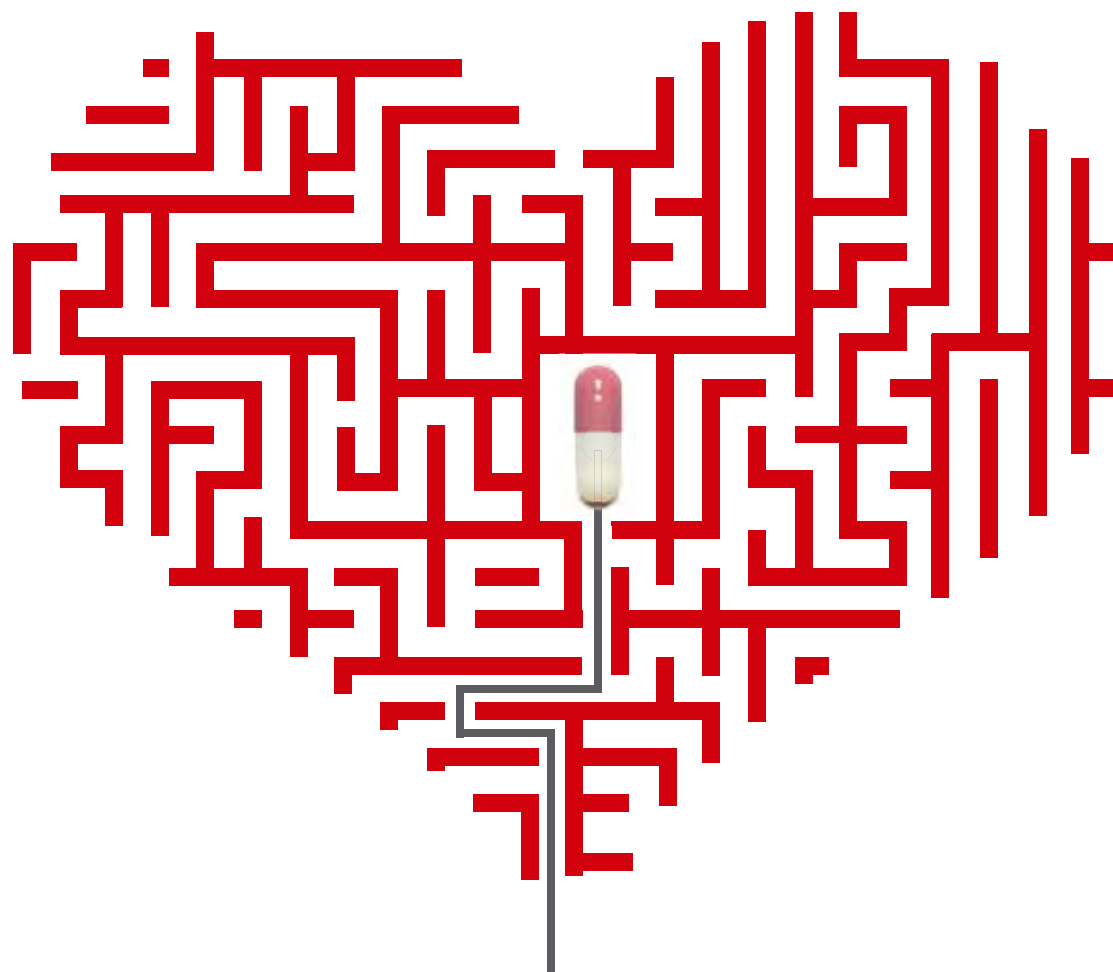
Также необходима осторожность при использовании инсулина. Известно, что терапия инсулином увеличивает массу тела, риск кардиальной смерти и рака. Единственная цель его применения при СД 2 типа — быстро нормализовать углеводный обмен у декомпенсированных больных.

Таким образом, с учетом реалий отечественной клинической практики и ограничений, присущих большинству сахароснижающих препаратов и инсулину, применение метформина в комбинации с ПСМ является наиболее обоснованной и экономически целесообразной стратегией сердечно-сосудистой профилактики и продления жизни пациентов с СД 2 типа.

Подготовил Дмитрий Молчанов

# Інноваційна терапевтична стратегія вторинної профілактики серцево-судинних захворювань

Концепція поліпш схвалена World Heart Federation<sup>1</sup>



# ТРИНОМІЯ

ацетилсаліцилова кислота • аторвастатин • раміприл

## Простий вихід для підвищення прихильності до терапії<sup>2, 3</sup>



## 3 КОМПОНЕНТИ в 1 КАПСУЛІ<sup>4</sup>

- Зменшення ризику серцево-судинних подій<sup>5</sup>
- Прийом 1 раз на добу<sup>4</sup>
- Економічна доцільність<sup>6</sup>

**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 типранавіром, ритонавіром, циклоспорином або метотрексатом; 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 тромбосану 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, симпозіумах 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





# Сердечно-сосудистая профилактика у пациентов высокого риска: достичь желаемого или желать достигнутого?

**Сегодня в профессиональной медицинской деятельности ощущается острая потребность в четких алгоритмах действий для любой ситуации. С другой стороны, как никогда востребована способность поступать в соответствии с обстоятельствами, выбирая оптимальный вариант быстро и безошибочно. Кардиология в этом отношении не исключение, и вопросы «С какой целью?», «Кому?» и «Когда?» крайне актуальны, когда речь идет о назначении фармакотерапии. При внимательном прочтении современных рекомендаций можно получить исчерпывающие ответы на вышеперечисленные вопросы. При этом индивидуализированный подход остается приоритетным в принятии любых решений.**



Как совместить соблюдение четких стандартов и индивидуализированный подход при осуществлении лечения и профилактики сердечно-сосудистых (СС) заболеваний и какую роль в этом играют фиксированные комбинации препаратов разнонаправленного действия — об этом мы побеседовали с заведующей кафедрой кардиологии и функциональной диагностики

Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктором медицинских наук, профессором Верой Иосифовной Целуйко.

**?** Вера Иосифовна, если мы говорим о стандартных подходах ко вторичной СС-профилактике, то в первую очередь хотелось бы обозначить категории пациентов, которым показана такая профилактика, а также мероприятия, которые она включает, и специалистов, назначающих фармакотерапию с этой целью...

— Вторичная СС-профилактика показана пациентам с установленными СС-заболеваниями атеросклеротической природы. Наибольшая группа — это пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе больные, перенесшие острый коронарный синдром (ОКС) — эпизод нестабильной стенокардии и инфаркт миокарда (ИМ). Кроме того, во вторичной СС-профилактике нуждаются пациенты с цереброваскулярной патологией атеросклеротического генеза или заболеваниями периферических артерий. Комплексную терапию, направленную на профилактику осложнений ИБС или предупреждение повторного ОКС, пациенту могут назначить как в стационаре, так и на уровне первичного звена здравоохранения. Семейные врачи, терапевты, кардиологи, работающие в поликлинических отделениях, имеют возможность установить диагноз стабильной ИБС после того, как пациент прошел все необходимые обследования, и дать нужные рекомендации. При этом назначения обязательно должны включать, помимо симптоматической антиангинальной терапии, еще и прогноз-модифицирующие средства: ацетилсалициловую кислоту (АСК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), статины.

**?** С какой целью назначаются эти препараты?

— АСК, ИАПФ и статины оказывают разнонаправленное влияние на патогенез атеросклеротического процесса. АСК воздействует на тромбоцитарное звено гемостаза, предупреждая агрегацию тромбоцитов, которая запускается при каскаде процессов патологического тромбообразования. ИАПФ улучшают функцию эндотелия и эластические характеристики крупных артерий, а также предотвращают сосудистое ремоделирование. Статины, помимо снижения уровня холестерина (ХС), обеспечивают противовоспалительный и вазопротекторный эффекты, что также способствует замедлению прогрессирования атеросклероза. В крупных клинических рандомизированных исследованиях с применением АСК, ИАПФ и статинов было продемонстрировано снижение риска смерти и СС-осложнений, в первую очередь ИМ и инсульта, у пациентов высокого риска, нуждающихся в профилактике повторных событий. При этом добавление каждого препарата к терапии, которая на тот момент считалась стандартной, приводило к усилению прогноз-модифицирующего эффекта. Сегодня назначение многокомпонентной терапии, направленной на улучшение выживаемости, является стандартным подходом в лечении пациентов с ИБС и другими заболеваниями, обуславливающими высокий и очень высокий СС-риск. Учитывая, что, кроме прогноз-модифицирующих препаратов, пациенты с ИБС должны принимать еще и симптоматические

средства для предупреждения и купирования приступов стенокардии, задачей врача является сохранение приверженности больных к приему многокомпонентной терапии, и в этом отношении большие возможности связаны с применением полипилл — фиксированных комбинаций препаратов разных групп. Востребованность во вторичной СС-профилактике полипилл, содержащих вещества, которые оказывают положительное влияние на прогноз, но отличаются механизмом действия, отражены в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по профилактике СС-заболеваний (2016) и в руководстве по ведению пациентов со стабильной стенокардией и ИМ с подъемом сегмента ST (2017).

**?** Полипилл Триномия® уже год представлен на украинском рынке. Расскажите, пожалуйста, о том, какие преимущества связаны с применением компонентов Триномии.

— В состав полипилл Триномия® входят АСК (100 мг), ИАПФ рамиприл (2,5; 5 и 10 мг), аторвастатин (20 мг); каждый из них обладает убедительной доказательной базой в области вторичной СС-профилактики. ИАПФ рамиприл продемонстрировал влияние на прогноз пациентов с высоким риском СС-заболеваний или высоким риском их развития, и наиболее часто цитируемым исследованием в его доказательной базе является исследование НОРЕ. Результаты многочисленных субанализов НОРЕ в различных выборках пациентов (после ИМ, с сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, нарушенной функцией почек и другими состояниями) позволили сделать вывод о наличии у рамиприла не только антиатеросклеротических, но и выраженных органопротекторных свойств, которые во многом обуславливают снижение риска СС-осложнений и смерти у больных высокого риска. Несмотря на то что со времени исследования НОРЕ прошло 15 лет, рамиприл остается эталонным представителем своей группы с наибольшей доказательной базой, что позволяет рассматривать его как универсальный ИАПФ, который можно назначить пациентам высокого и очень высокого риска практически в любых клинических ситуациях. Что касается АСК и аторвастатина, то, думаю, излишне будет перечислять те данные, которые стали основанием для включения этих препаратов в международные рекомендации по ведению пациентов, нуждающихся во вторичной СС-профилактике. В настоящее время более актуальным является обеспечение приверженности больных к такой терапии. Последнюю задачу с успехом можно решить путем назначения Триномии, сократив количество таблеток, которые вынуждены принимать пациенты с ИБС с четырех-пяти (с учетом антиангинальных средств) до двух.

**?** И тем не менее в реальных условиях часто приходится задумываться об удешевлении терапии. В рамках программы «Доступные лекарства», которая стартовала в Украине в 2017 году, в перечень препаратов, стоимость которых возмещается пациентам, включены клопидогрель, ИАПФ эналаприл и симва-статин. Обеспечить те же клинические эффекты, что и комбинация АСК + рамиприл + аторвастатин?

— Во-первых, симва-статин сегодня не рассматривается как препарат для проведения высокоинтенсивной статинотерапии, что отражено в рекомендациях по контролю уровня ХС Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (2013). Американские эксперты рекомендуют для пациентов очень высокого риска применять статины с наиболее сильным гиполипидемическим эффектом — аторвастатин и розувастатин. Но и у нас уже сложилось

представление о симва-статине, как о препарате, который в большей степени подходит для первичной СС-профилактики: он не обладает столь выраженным гиполипидемическим действием, как два вышеупомянутых статина, и его можно применять только в низкой и средней дозах, которые не позволяют достичь целевых уровней ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у большинства пациентов. Если нет другого выхода, то симва-статин — это лучше, чем ничего. Но в таком случае мы рискуем оказаться в ситуации, когда «не достигнув желаемого, сделаем вид, что желали достигнутого».

Что касается эналаприла, то он обладает доказательной базой в области лечения артериальной гипертензии (АГ) и сердечной недостаточности. Но таких убедительных данных, какие были получены для рамиприла в исследовании НОРЕ в отношении СС-профилактики, улучшения выживаемости и снижения риска развития ИМ и инсульта, у эналаприла нет. Таким образом, нет уверенности, что эналаприл будет также эффективен во вторичной СС-профилактике, как рамиприл.

Наконец, клопидогрель — антиагрегант, который рассматривается как предпочтительный для лечения пациентов с периферическим атеросклерозом при локализации бляшек в сонных или периферических артериях (Рекомендации ЕОК, 2016). Согласно рекомендациям по лечению СС-заболеваний атеросклеротического происхождения препаратом номер один является АСК, а клопидогрель используется как дополнение для проведения двойной антитромбоцитарной терапии. Клопидогрель может быть альтернативой АСК при ее непереносимости. Но проводить параллели между этими двумя антиагрегантами, на мой взгляд, необоснованно.

**?** Вы упомянули, что статины имеют определенные ниши для применения, в частности, симва-статин не подходит для проведения высокоинтенсивной статинотерапии у пациентов очень высокого риска. Возможно, существуют и другие критерии, в соответствии с которыми конкретные представители группы имеют преимущества в каких-то ситуациях?

— Розувастатин обеспечивает несколько более выраженный гиполипидемический эффект, поэтому может рассматриваться для лечения пациентов с очень высоким уровнем ХС ЛПНП, трудно поддающимся коррекции. Однако не так часто мы сталкиваемся с ситуациями, когда при постоянном приеме аторвастатина, даже в средних дозах, нельзя добиться необходимого снижения ХС ЛПНП. В то же время пациенты с нарушенной почечной функцией в нашей практике не редкость, а при сниженной скорости клубочковой фильтрации возможности применения розувастатина, который выводится через почки, ограничены. Аторвастатин можно применять у таких больных без коррекции дозы, поэтому я рассматривала бы его как препарат, который подходит для большинства клинических ситуаций. К тому же аторвастатин имеет более обширную доказательную базу, и именно его применяли во всех клинических исследованиях, результаты которых впоследствии стали основанием, чтобы рекомендовать статинотерапию в качестве стандартного подхода в лечении пациентов высокого и очень высокого риска самых разных категорий. Наконец, все же мы говорим сегодня о преимуществах полипилл во вторичной СС-профилактике. И коль скоро мы имеем в наличии полипилл с аторвастатином и возможность обеспечения постоянного и длительного приема этого статина наряду с другими препаратами для предупреждения СС-осложнений у пациентов высокого риска, то следует назначать его, не теряя времени на дискуссии.

**?** Что делать в ситуации, когда нет возможности определить уровень ХС ЛПНП? Какие аргументы следует использовать в таких случаях, назначая пациенту аторвастатин? И существуют ли основания для его последующей отмены?

— С трудом верится, что в наши дни есть такие медицинские учреждения, где невозможно оценить уровень

Продолжение на стр. 20.

Сердечно-сосудистая профилактика у пациентов  
высокого риска: достичь желаемого или желать достигнутого?

Продолжение. Начало на стр. 19.

ХС ЛПНП или хотя бы общего ХС. Если врач не определяет уровень ХС, то, соответственно, он не может оценивать СС-риск по шкале SCORE в тех случаях, когда это необходимо (но не в случае ИБС, при которой риск рассчитывается другим способом). Следовательно, врач не соблюдает стандарты ведения кардиологических пациентов. Однако даже если допустить такую ситуацию, то прежде всего следует вспомнить, что статины назначают пациентам высокого и очень высокого СС-риска для того, чтобы снизить риск смерти и продлить жизнь. Поэтому всем больным, которые относятся к этим группам, следует назначать статинотерапию. При этом и врач, и пациент должны понимать, что достижение целевых уровней ХС ЛПНП – не повод для отмены статинов, которые нужно принимать длительно (пожизненно). Вескими основаниями для прекращения приема статинов являются значительное повышение уровней печеночных ферментов (превышение верхней границы нормы (ВГН) более чем в 3 раза) или креатинфосфокиназы (более чем в 5 раз выше ВГН). Без этих причин отмену статинов следует трактовать как врачебную ошибку.

**В каких случаях назначение Триномии – лучшее решение? Зависит ли это решение от того, где и у кого пациент лечится – в стационаре или в поликлиническом отделении; у кардиолога, семейного врача, терапевта?**

– Как я уже говорила, комплексную прогноз-модифицирующую терапию пациентам с ИБС должен назначить любой врач, который поставил данный диагноз, независимо от того, в каком учреждении осуществляется лечение. Поликапсула Триномия® может быть назначена в стационаре сразу после установления диагноза, а также в поликлинике пациентам, которые уже получают все три компонента в виде монопрепаратов. Например, пациенту, перенесшему ИМ, в стационаре, вероятнее всего, будут назначены рамиприл и аторвастатин

в максимальных дозах, что соответствует рекомендациям по ведению таких больных. Но очевидно, что при исходно невысоких уровнях артериального давления (АД) и ХС ЛПНП эти показатели будут хорошо контролироваться с помощью средних доз рамиприла и аторвастатина, поэтому вполне обоснованным будет назначение Триномии, включающей аторвастатин в дозе 20 мг и рамиприл в дозе 5 мг. У больных без повышенного АД оптимальным выбором будет назначение Триномии с дозировкой рамиприла 2,5 мг. В целом же, я думаю, назначение Триномии будет оправданным у большинства пациентов с ИБС, особенно у тех, кто уже получал АСК, ИАПФ и статин и хорошо их переносили.

Триномия® – препарат выбора у многих пациентов очень высокого СС-риска, несмотря на среднюю дозу аторвастатина в составе этой поликапсулы. Во-первых, именно дозу аторвастатина 20 мг чаще всего назначают украинские врачи первичного звена здравоохранения. Дозу 80 мг пациенты чаще всего получают в стационаре непосредственно после развития ОКС или ИМ; нечасто встречается в назначениях и доза 40 мг. Можно по-разному объяснять этот факт, но на сегодня это наша реальность. Поскольку разница в снижении ХС ЛПНП при приеме аторвастатина в дозах 20 и 40 мг будет составлять всего лишь около 6%, то гораздо большей пользы можно ожидать от длительного приема аторвастатина 20 мг в составе фиксированной комбинации, чем от приема 40 мг, который будет краткосрочным из-за невозможности принимать несколько таблеток каждый день. Кроме того, далеко не у всех наших больных ИБС исходный уровень ХС ЛПНП чрезвычайно высокий, и в ряде случаев можно добиться целевых цифр с помощью назначения средних доз статинов и соблюдения диеты. Все эти пациенты могут принимать вместо нескольких монопрепаратов всего одну поликапсулу, которая будет снижать риск смерти и СС-осложнений.

Очень важно, что Триномию можно назначить и пожилым пациентам (старше 75 лет), у которых

применение статинов требует некоторой осторожности. Например, американские эксперты считают, что у таких больных проведение интенсивной статинотерапии нецелесообразно.

**Достаточно часто в клинической практике встречаются пациенты с сочетанием ИБС и АГ. Как совместить назначение фиксированной комбинации, предназначенной для вторичной СС-профилактики (Триномии), и двойной/тройной антигипертензивной терапии?**

– Следует использовать индивидуальный подход с учетом степени АГ. Исходя из этого, в определенных ситуациях даже отсутствует необходимость выбирать между этими комбинациями. Если уровень АД невысокий, то рамиприл в дозе 10 мг в составе Триномии обеспечит эффективный контроль АД.

У пациентов с выраженной АГ (систолическое АД  $\geq 180$  мм рт. ст.) монотерапия рамиприлом, как и любым другим антигипертензивным препаратом, будет неэффективна. Согласно современным рекомендациям при АГ 2 и 3 степени следует сразу назначать комбинированную антигипертензивную терапию, и в тех случаях, когда имеются трудности в его снижении (наличие сахарного диабета, хронической болезни почек), может возникнуть необходимость использовать тройные комбинации, включающие ИАПФ/сартан, диуретик и антагонист кальция. У таких пациентов к Триномии (в состав которой входит ИАПФ рамиприл) необходимо добавить двойную антигипертензивную фиксированную комбинацию антагониста кальция и диуретика. Если же можно обойтись без диуретика, и при этом есть необходимость контролировать симптомы стенокардии, можно остановить свой выбор на комбинации антагониста кальция и  $\beta$ -блокатора, в том числе применяя фиксированные комбинации этих молекул.

Таким образом, даже в сложных клинических ситуациях пациентов с ИБС и АГ есть возможность сократить количество таблеток с пяти до двух и обеспечить наряду с приемом прогноз-модифицирующей терапии эффективный контроль АД и стенокардии.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

Статья печатается при содействии ООО «Такеда Украина».

UA/TRIN/0518/0009



## НОВИНИ МОЗ УКРАЇНИ

## Міністерство охорони здоров'я України уклало договори з міжнародними організаціями, що закуповуватимуть ліки за кошти бюджету 2018 року

Уже найближчим часом міжнародні організації зможуть оголосити тендери.

«Системні зміни не бувають швидкими. Знадобився час, аби налагодити процес закупівель, – зазначила Уляна Супрун, виконувач обов'язків міністра охорони здоров'я. – Проте за цей час механізм міжнародних закупівель довів свою економічну ефективність і дав нам змогу забезпечити лікуванням більшу кількість пацієнтів. Рік у рік ми показуємо позитивну динаміку в графіку закупівельного процесу й щоразу пришвидшуємо його».

Цьогоріч закупівлі здійснюватимуться за 40 напрямками державної програми на загальну суму 5,9 млрд гривень. Закупівлі препаратів для України здійснюватимуть Програма розвитку Організації Об'єднаних Націй (ПРООН), Дитячий фонд ООН (ЮНІСЕФ), британська закупівельна агенція Crown Agents, з якими МОЗ уже співпрацювало в напрямі закупівель раніше.

Усі організації визначені ухваленням парламентом законом і мають значний досвід у галузі медичних закупівель. Так, ЮНІСЕФ працює у 190 країнах і є світовим лідером у сфері закупівель вакцин. ПРООН діє у 170 країнах, допомагаючи їм у забезпеченні сталого розвитку й подоланні бідності. Crown Agents працює в понад 100 країнах і має 185 років досвіду в галузі міжнародних закупівель.

«Успішний досвід роботи з міжнародними організаціями в питанні закупівель ліків показав, що ми рухаємось у правильному напрямку. Водночас ми продовжуємо працювати над покращенням механізму закупівель. Цього року з огляду на рекомендації Рахункової палати ми вдосконалили укладені договори», – зауважила заступник міністра охорони здоров'я Ольга Стефанишина.

Зокрема, в договорі узгоджені терміни тендерних процедур міжнародних організацій. Тобто вже на етапі підписання договору МОЗ погоджує терміни, необхідні для оголошення та проведення тендеру, оцінювання наданих пропозицій тощо.

Крім того, нова редакція договорів передбачає зміни умов оплати та запровадження поетапної оплати кожної програми. Відтепер МОЗ оплачуватиме препарати на етапі укладання договорів між міжнародними організаціями й постачальниками ліків. У кошторисах також зазначатиметься інформація про терміни поставок препаратів.

Нагадаємо, що 2015 року МОЗ почало закуповувати ліки через міжнародні організації – це дало змогу забезпечити більшу кількість пацієнтів якісними препаратами. Крім того, згідно з висновком Рахункової палати завдяки співпраці з міжнародними організаціями вдалося заощадити до 40% коштів державного бюджету, виділеного на закупівлю ліків.

«Ми спостерігаємо значний прогрес в організації міжнародних закупівель міністерством. Я вірю, що наша співпраця постійно зміцнюється, й підписання договору в квітні – це чудова новина, – наголосив Янтмас Хімстра, директор ПРООН в Україні. – Ми також

вітаємо роботу МОЗ у напрямі реформування національної системи закупівель і створення української агенції із закупівель як складової цього процесу».

«Дуже приємно спостерігати за тим, як поступово вдосконалюється система закупівель України завдяки впровадженню прозорих та узгоджених із міжнародними стандартами процесів, – зазначив Крістін Джексон, керівник проєктів Crown Agents. – Саме такі зміни роблять закупівлі ефективними, а це означає, що ступінь задоволення реальної потреби в життєво важливих ліках і медичних виробках постійно зростає й дедалі більше українців отримують якісне, інноваційне та своєчасне лікування».

«ЮНІСЕФ вітає можливість і надалі підтримувати МОЗ через закупівлю життєво необхідних вакцин і антиретровірусних препаратів, щоби забезпечити надійний захист від інфекційних хвороб для дітей та дорослих в Україні й доступ до безперервного лікування для людей, які живуть із ВІЛ/СНІД. ЮНІСЕФ також продовжить надавати технічну підтримку уряду щодо створення ефективної та прозорої національної системи закупівель», – підкреслила Джованна Барберіс, голова Представництва ЮНІСЕФ в Україні.

## Відбулось експертне обговорення концепції розвитку екстреної допомоги

10 липня МОЗ України за підтримки Реанімаційного пакета реформ (РПР) організувало обговорення концепції реформи екстреної медичної допомоги (ЕМД).

У зустрічі взяли участь експерти РПР і профільних громадських організацій, розробники та викладачі курсів першої медичної допомоги, а також співробітники київського Центру ЕМД та медичини катастроф.

Відкриваючи обговорення, заступник міністра охорони здоров'я Олександр Лінчевський наголосив: «Трансформація системи швидкої допомоги є запитом суспільства, й так само в ній зацікавлені самі працівники ЕМД. Але не може бути, щоби бачення таких важливих змін виходило від однієї особи. Пропозиції щодо конкретних заходів ми чекаємо насамперед від експертного середовища, необхідно виробити спільне рішення».

Основні положення концепції презентував Олександр Данилюк, головний спеціаліст Управління ЕМД та медицини катастроф МОЗ України. Найбільш дискусійними стали положення про додаткове навчання фельдшерів для отримання спеціалізації парамедиків. Утім, учасники погодились, що оскільки «парамедик» є новим терміном для України, в медичному середовищі ставлення до нього поки що є різним. Однак потреба в додатковому навчанні та вдосконаленні навичок надання ЕМД ні в кого не викликає сумнівів.

Окрім того, активна дискусія виникла навколо питання боротьби з непрофільними викликами бригад ЕМД (а це близько 73% усіх випадків). Це питання не дарма обговорювали найбільше, адже йдеться і про просвітницьку роботу з пацієнтами, і про відповідальність за зовідомо неправдивий виклик швидкої. У підсумку погодились, що проблема непрофільних викликів має високий пріоритет і в ході реалізації реформи ЕМД має отримати однозначне та зрозуміле вирішення.



**А.В. Бильченко**, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой терапии, нефрологии и общей практики семейной медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования, член Европейского общества кардиологов (ESC), член Ассоциации сердечной недостаточности (HFA)

# Новые европейские рекомендации по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC, 2018)

9 июня в рамках Конгресса Европейского общества по изучению артериальной гипертензии (ESH) был представлен проект новых Рекомендаций ESH/ESC по лечению артериальной гипертензии (АГ) [1], которые внесут существенные изменения в подходы к лечению больных АГ.

### Определение и классификация АГ

Экспертами ESH/ESC было принято решение оставить без изменений предыдущие рекомендации и классифицировать артериальное давление (АД) в зависимости от уровня, зафиксированного при «офисном» измерении (т.е. измерении врачом на приеме в клинике), на «оптимальное», «нормальное», «высокое нормальное» и 3 степени АГ (класс рекомендации I, уровень доказательств C). При этом АГ определяется как повышение «офисного» систолического АД (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст.

Однако, учитывая важность «внеофисного» измерения АД и различия в уровнях АД у больных при разных методах измерения в Рекомендациях ESH/ESC по лечению АГ (2018) [1] включена классификация референтных уровней АД для классификации АГ при использовании «домашнего» самоизмерения и амбулаторного мониторинга АД (АМАД) (табл. 1).

Введение данной классификации дает возможность диагностики АГ на основании внеофисного измерения уровня АД, а также различных клинических форм АГ, прежде всего «замаскированной гипертензии» и «замаскированной нормотензии» (гипертензии белого халата).

### Диагностика

Для постановки диагноза АГ врачу рекомендуется повторно «офисно» измерить АД [1] по методике, которая не претерпела изменений, или оценить «внеофисное» измерение АД (домашнее самоизмерение или АМАД) в том случае, если это организационно и экономически целесообразно. Таким образом, хотя «офисное» измерение рекомендовано для скринингового выявления АГ, для постановки диагноза могут быть использованы методы внеофисного измерения АД.

Рекомендовано проводить в определенных клинических ситуациях внеофисное измерение АД (домашнее самоизмерение и/или АМАД) (табл. 2).

Кроме того, проведение АМАД рекомендовано для оценки уровня АД ночью и степени его снижения (у больных с ночным апноэ, сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек (ХБП), эндокринными формами гипертензии, нарушениями автономной регуляции и др.).

При проведении скринингового повторного измерения «офисного» АД в зависимости от полученного результата в Рекомендациях ESH/ESC по лечению АГ (2018) [1] предложен алгоритм диагностики с использованием других методов измерения АД (рис. 1).

Нерешенным, с точки зрения экспертов ESH/ESC, остается вопрос о том, какой

из методов измерения АД использовать у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. Также отсутствуют данные крупных сравнительных исследований, свидетельствующие о том, что какой-либо из методов внеофисного измерения АД имеет преимущества в отношении прогнозирования больших кардиоваскулярных событий по сравнению с «офисным» измерением при контроле АД в ходе терапии.

### Оценка кардиоваскулярного риска и его снижение

Методология оценки суммарного СС риска не претерпела изменений и более полно представлена в Рекомендациях ESC по предотвращению кардиоваскулярных заболеваний (2016) [2]. Предлагается для оценки риска у больных АГ 1 степени использовать европейскую шкалу оценки риска SCORE. Однако указывается, что наличие факторов риска, не учитываемых шкалой SCORE, может существенно влиять на суммарный СС риск у больного АГ.

В число факторов риска внесены новые, такие как уровень мочевой кислоты, раннее наступление менопаузы у женщин, психосоциальные и социально-экономические факторы, частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое  $>80$  уд./мин (табл. 3).

Также на оценку СС риска у больных АГ влияет наличие поражений органов-мишеней (ПОМ) и диагностированных СС заболеваний, СД или болезни почек. Значительных изменений в отношении выявления ПОМ у больных АГ в рекомендациях ESH/ESC (2018) [1] не было внесено. Как и раньше предлагаются базисные тесты: электрокардиографическое (ЭКГ) исследование в 12 стандартных отведениях, определение соотношения альбумин/креатинин в моче, расчет скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина плазмы, фундоскопия и ряд дополнительных методов для более детального выявления ПОМ, в частности эхокардиография для оценки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ультрасонография для оценки толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и др. Следует помнить о крайне низкой чувствительности метода ЭКГ для выявления ГЛЖ. Так, при использовании индекса Соколова – Лайона чувствительность составляет всего 11%. Это означает большое количество ложно-негативных результатов в выявлении ГЛЖ, если при отрицательном результате ЭКГ исследования не проводится эхокардиография с расчетом индекса массы миокарда.

Предложена классификация стадий АГ с учетом уровня АД, наличия ПОМ, сопутствующих заболеваний и суммарного СС риска (табл. 4).



А.В. Бильченко

Данная классификация позволяет оценивать больного не только по уровню АД, но прежде всего по его суммарному СС риску. Подчеркивается, что у больных с умеренным и более высоким уровнем риска недостаточно только снижения АД. Обязательным для них является назначение статинов, которые дополнительно снижают на треть риск инфаркта миокарда и на четверть – риск инсульта при достигнутом контроле АД. Отмечается также, что аналогичная польза была достигнута при применении статинов у больных и с более низким риском. Данные рекомендации значительно расширяют показания к применению статинов у больных АГ.

В противоположность этому, показания для применения антитромбоцитарных препаратов (прежде всего низких доз ацетилсалициловой кислоты) ограничены вторичной профилактикой. Их применение рекомендовано только больным с диагностированными СС заболеваниями и не рекомендовано больным АГ без СС заболеваний независимо от суммарного риска.

### Инициация терапии

Подходы к инициации терапии у больных АГ претерпели существенные изменения [1]. Наличие у больного очень высокого СС риска требует немедленного начала фармакотерапии даже при высоком нормальном АД (рис. 2).

Инициация фармакотерапии рекомендована также пожилым больным старше 65 лет, но не старше 90. Однако отмена фармакотерапии антигипертензивными препаратами не рекомендована по достижении больными возраста 90 лет, если они ее хорошо переносят.

### Целевой уровень АД

Изменение целевых уровней АД активно обсуждалось на протяжении последних 5 лет и фактически было инициировано при подготовке Рекомендаций Объединенного комитета США по профилактике, диагностике и лечению повышенного АД (JNC 8), которые были опубликованы в 2014 году. Эксперты, готовившие Рекомендации JNC 8, пришли к выводу, что observational исследования показали повышение кардиоваскулярного риска уже при уровне САД  $\geq 115$  мм рт. ст., а в рандомизированных исследованиях с использованием антигипертензивных препаратов фактически была доказана польза только от снижения САД до значений  $\leq 150$  мм рт. ст. [3].

Продолжение на стр. 23.

Таблица 1. Референтные значения уровня АД для диагностики АГ при различных методах измерения (ESH/ESC, 2018)			
Методика измерения АД	САД (мм рт. ст.)		ДАД (мм рт. ст.)
«Офисное» измерение (в клинике)	$\geq 140$	и/или	$\geq 90$
АМАД			
Среднее дневное	$\geq 135$	и/или	$\geq 85$
Среднее ночное	$\geq 120$	и/или	$\geq 70$
Среднее за сутки	$\geq 130$	и/или	$\geq 80$
«Домашнее» самоизмерение	$\geq 135$	и/или	$\geq 85$

Таблица 2. Клинические ситуации, в которых рекомендовано проведение внеофисного измерения АД (ESH/ESC, 2018)
Высокая вероятность «замаскированной нормотензии» (гипертензии белого халата) (АГ 1 степени по данным «офисного» измерения АД при отсутствии признаков ПОМ)
Высокая вероятность «замаскированной гипертензии» (высокое нормальное АД по данным «офисного» измерения АД при наличии признаков ПОМ и/или высоким суммарном СС риске)
Ортостатическая или постпрандиальная гипертензия у больных, получающих и не получающих терапию антигипертензивными препаратами
Выявление резистентной АГ
Для оценки эффективности контроля АД, особенно у больных с высоким СС риском
Увеличение ответа АД на физическую нагрузку
Значительная вариабельность «офисного» АД
Оценка симптомов, связанных с гипотензией в ходе лечения
Примечания. ПОМ – поражения органов-мишеней; СС – сердечно-сосудистый.

Таблица 3. Специфические факторы риска у больных АГ (ESH/ESC, 2018)
Пол (мужчины > женщины)
Возраст
Курение в настоящий момент и в анамнезе
Общий холестерин и холестерин ЛПНП
Уровень мочевой кислоты*
СД
Ожирение либо избыточный вес
Раннее развитие СС заболеваний (мужчины $\leq 55$ лет, женщины $\leq 65$ лет)
Раннее развитие АГ у больного или у родителей
Ранняя менопауза*
Малоподвижный образ жизни
Психосоциальные и социально-экономические факторы*
ЧСС в покое $>80$ уд./мин*
Примечания. Знаком * отмечены новые факторы риска. ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

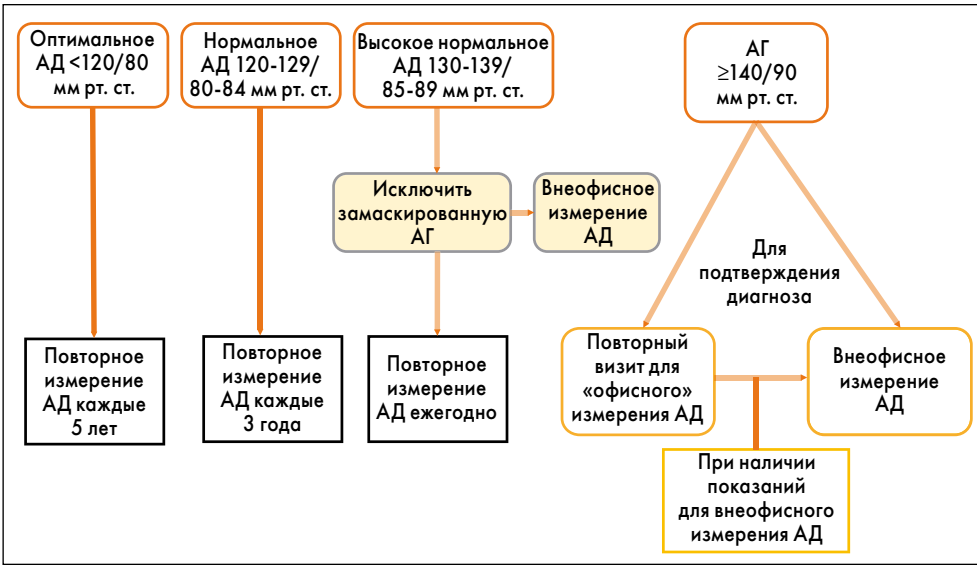


Рис. 1. Алгоритм диагностики АГ (ESH/ESC, 2018)



# ДІОКОР

## ПОДВІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ

ВАЛСАРТАН 80 МГ + ГІДРОХЛОРТИАЗИД 12,5 МГ  
ВАЛСАРТАН 160 МГ + ГІДРОХЛОРТИАЗИД 12,5 МГ



- **ЕФЕКТИВНО ЗНИЖУЄ ТИСК ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ<sup>1</sup>**
- **ЗАБЕЗПЕЧУЄ ОРГАНОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ<sup>2</sup>**
- **НЕ МАЄ ЕФЕКТУ «ВИСЛИЗАННЯ»<sup>3</sup>**



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.

ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2016

ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2017

ПЕРЕМОЖЕЦЬ ЩОРІЧНОГО КОНКУРСУ  
ПРОФЕСІОНАЛІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ  
«ПАНАЦЕЯ» 2016-2017 РОКІВ

ЗАТВЕРДЖЕНО: Наказ Міністерства охорони здоров'я України 30.05.2013, № 454; Реєстраційне посвідчення № UA/8318/01/02, № UA/8318/01/01. ЗМІНИ ВНЕСЕНО: Наказ Міністерства охорони здоров'я України 04.09.2015 № 576. СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІОКОР 80 / ДІОКОР 160 (DIOCOR80) / (DIOCOR160). Діюча речовина: валсартан, гідрохлортиазид. 1 таблетка: вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлортиазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлортиазиду (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 входить 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 AT<sub>1</sub>, які відповідають за ефекти ангіотензину II. У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. Точкою дії тiazидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових каналців. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові, у результаті чого підвищується активність реніну, секретія альдостерону, виведення із сечі калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Показання: артеріальна гіпертензія у пацієнтів, для яких неефективна монотерапія. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонаміду. Тяжкі порушення функції нирок, біліарний цироз і холестаза. Тяжкі порушення функції шлунка (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анорія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоми гіперурикемії. 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 [ШФ] < 60 мл/хв/1,73 м²). Побічні реакції: тахікардія, артеріальна гіпотензія, васкуліти, нейтропенія, тромбоцитопенія, головний біль, запаморочення, гіпестезія, парестезія, синхупе, безсоння, сонливість, шум/дзвін у вухах, вертиго, середній стит, 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, аневризми, параліч, підвищена потовиділення, висипання, свербіж, реакція гіперчутливості/алергії, включаючи сироваткову хворобу, біль у спині, артралгія, судороги м'язів, розтягнення м'язів, біль у шиї, біль у кінцівках, розтягнення зв'язок, міалгія, артрит, стомленість, нервозність, астения, підвищення температури, вірусні інфекції, набряк, периферичний набряк, ангіоневротичний набряк, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівня білірубіну, креатиніну і азоту сечовини, зниження рівня гемоглобіну та показника гематокриту (розділ скорочено: для деталізації інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску: за рецептом. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар І. Лєссе, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.



Швейцарська якість, українська ціна

ТОВ ФАРМА СТАРТ | бульвар Івана Лєссе, 8 | Київ |  
03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія  
Телефон: +38 044 281 2333 | [www.acino.ua](http://www.acino.ua)





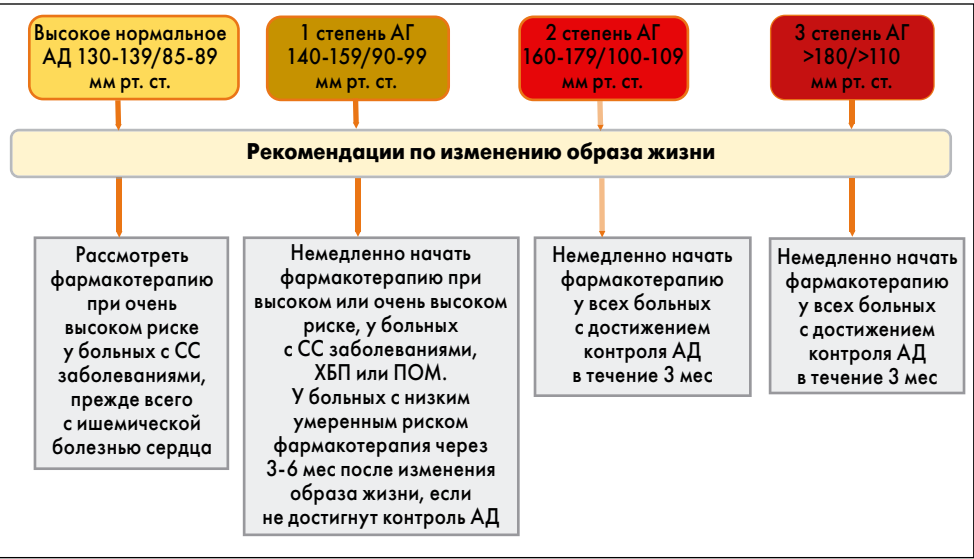


Рис. 2. Алгоритм инициации терапии у больных АГ (ESH/ESC, 2018)

Продолжение. Начало на стр. 21.

Для решения данного вопроса инициировали исследование SPRINT, в которое были включены путем рандомизации 9361 больной высокого СС риска с САД  $\geq 130$  мм рт. ст. без СД. Больных разделили на две группы, в одной из которых САД снижали до значений  $< 120$  мм рт. ст. (интенсивная терапия), а во второй –  $< 140$  мм рт. ст. (стандартная терапия). В результате количество больших СС событий было на 25% меньше в группе интенсивной терапии [4]. Результаты исследования SPRINT стали доказательной базой для опубликованных в 2017 году обновленных американских рекомендаций [5], установивших целевые уровни снижения САД  $< 130$  мм рт. ст. для всех больных АГ с установленным СС заболеванием или расчетным риском СС событий  $> 10\%$  в ближайшие 10 лет.

Эксперты ESH/ESC подчеркивают, что в исследовании SPRINT измерение АД

проводилось по методике, которая отличается от традиционных методов измерения, а именно: измерение проводилось на приеме в клинике, однако больной сам измерял АД автоматическим прибором. При таком методе измерения уровень АД ниже, чем при «офисном» измерении АД врачом приблизительно на 5-15 мм рт. ст., что следует учитывать при интерпретации данных исследования SPRINT. Фактически уровень АД, достигнутому в группе интенсивной терапии в исследовании SPRINT, соответствует приблизительно уровень САД 130-140 мм рт. ст. при «офисном» измерении АД у врача.

Кроме того, авторы Рекомендаций ESH/ESC по лечению АГ (2018) ссылаются на крупный качественно проведенный мета-анализ [6], показавший значительную пользу от снижения САД на 10 мм рт. ст. при исходном САД 130-139 мм рт. ст. (табл. 5).

Аналогичные результаты были получены еще в одном метаанализе, который, кроме

Таблица 4. Классификация АГ с учетом стадии, уровня АД, наличия ПОМ, сопутствующих заболеваний и СС риска (ESH/ESC, 2018)					
Стадии АГ	Другие факторы риска, ПОМ, установленные заболевания	АД (мм рт. ст.)			
		Высокое нормальное (130-139/85-89)	1 степень АГ (140-159/90-99)	2 степень АГ (160-179/100-109)	3 степень АГ ( $\geq 180/\geq 110$ )
Стадия I (неосложненная)	Отсутствие факторов риска	Низкий риск	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
	1-2 фактора риска	Низкий риск	Умеренный риск	Умеренно высокий риск	Высокий риск
	$\geq 3$ факторов риска	Низкоумеренный риск	Умеренно высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Стадия II (асимптомные заболевания)	ПОМ, ХБП III стадии, СД	Умеренно высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий/очень высокий риск
Стадия III (установленные заболевания)	Ишемическая болезнь сердца или ХБП $\geq$ IV стадии, СД с ПОМ или факторами риска	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Таблица 6. Рекомендации по достижению целевых уровней АД (ESH/ESC, 2018)		
Рекомендации	КР	УД
Вначале снизить уровень САД $< 140$ мм рт. ст.	I	A
Если больной хорошо переносит терапию, впоследствии снизить уровень САД $< 130$ мм рт. ст.	I	A
Рассмотреть возможность снизить ДАД $< 80$ мм рт. ст. независимо от СС риска и сопутствующей патологии	IIa	B

Примечания. КР – класс рекомендации; УД – уровень доказательств.

Таблица 7. Рекомендации по достижению целевых уровней АД у отдельных категорий больных АГ (ESH/ESC, 2018)			
Группы больных	Целевое САД	КР	УД
Возраст $< 65$ лет	120 до $< 130$ мм рт. ст.	I	A
Возраст $\geq 65$ лет	130 до $< 140$ мм рт. ст.	I	A
СД	$< 130$ мм рт. ст.	I	A
Ишемическая болезнь сердца	$< 130$ мм рт. ст.	I	A
ХБП	130 до $< 140$ мм рт. ст.	I	A
После инсульта / транзиторной ишемической атаки	120 до $< 130$ мм рт. ст.	IIa	B

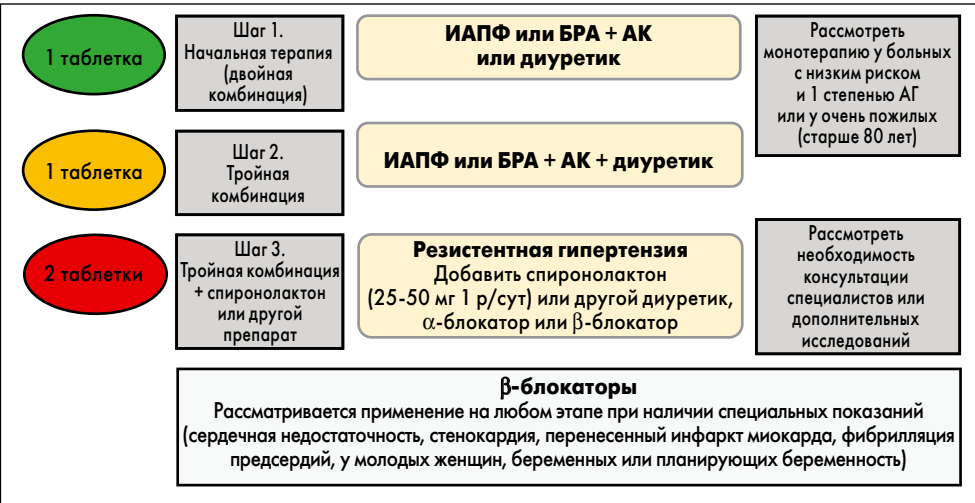


Рис. 3. Стратегия фармакотерапии у больных с неосложненной АГ (ESH/ESC, 2018)

Примечания. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; АК – антагонисты кальция.

того, показал значительную пользу от снижения ДАД  $< 80$  мм рт. ст. [7].

На основе этих исследований в Рекомендациях ESH/ESC по лечению АГ (2018) для всех больных АГ установлен целевой уровень снижения САД  $< 140$  мм рт. ст., что несколько отличается на первый взгляд новые европейские рекомендации от рекомендаций, принятых в 2017 году в США [5], которые определяли для всех больных АГ целевой уровень САД  $< 130$  мм рт. ст.

Однако далее европейские эксперты предлагают алгоритм достижения целевых уровней АД, в соответствии с которым в случае достижения уровня САД  $< 140$  мм рт. ст. и хорошей переносимости терапии следует снизить уровень САД  $< 130$  мм рт. ст. (табл. 6). Таким образом, этот алгоритм фактически устанавливает целевой уровень САД  $< 130$  мм рт. ст., однако разбивает на два этапа процесс его достижения.

Кроме того, устанавливается и целевой уровень ДАД  $< 80$  мм рт. ст. независимо от СС

уровни АД, неэффективность монотерапии в большинстве случаев и снижение приверженности больных к лечению пропорционально количеству принимаемых таблеток, предложен следующий алгоритм достижения контроля АД (рис. 3).

Таким образом, Рекомендации ESH/ESC по лечению АГ (2018) внесли следующие изменения в подходы к диагностике и лечению АГ:

1. АГ может быть диагностирована на основании не только «офисного», но и «внеофисного» измерения АД.
2. Инициация фармакотерапии при высоком нормальном АД у больных с очень высоким СС риском, а также у больных с 1 степенью АГ и низким СС риском, если изменения образа жизни не приводят к контролю АД. Начало фармакотерапии у пожилых больных, если они ее хорошо переносят.
3. Установление целевого уровня САД  $< 130$  мм рт. ст. у большинства больных, достигаемого в два этапа, после снижения САД  $< 140$  мм рт. ст. и хорошей переносимости терапии.
4. Новый алгоритм достижения контроля АД у больных.

Литература

1. Williams, Mancia, et al. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018, in press.
2. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corra U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Lochen M.L., Lollgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis L., Verschuren W.M.M., Binno S. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European Heart Journal. 2016. Aug 1; 37 (29): 2315-2381.
3. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) JAMA. 2014; 311 (5): 507-520.
4. The SPRINT Research Group. N. Engl. J. Med. 2015; 373: 2103-2116.
5. Whelton P. K., Carey R. M., Aronow W. S., Casey D. E. Jr., Collins K. J., Dennison Himmelfarb C., DePalma S.M., Gidding S., Jamerson K.A., Jones D. W., MacLaughlin E.J., Muntner P., Ovbiagele B., Smith S. C. Jr., Spencer C. C., Stafford R.S., Taler S.J., Thomas R.J., Williams K.A. Sr., Williamson J. D., Wright J. T. Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018 Jun; 71 (6): e13-e115.
6. Etehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S. G., Callender T., Emberson J., Chalmers J., Rodgers A., Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016. Mar 5; 387 (10022): 957-967.
7. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. J. Hypertens. 2016. Apr; 34 (4): 613-22.

# Не всі ін'єкційні антикоагулянти однакові\*



\* Фондапаринукс – синтетичний та селективний інгібітор фактора Ха.

## Найбільш сприятливий профіль ефективності та безпеки, незалежно від стратегії лікування ГКС<sup>1</sup>

### Коротка інформація по препарату Арикстра (фондапаринукс)\* Розчин для ін'єкцій у попередньо заповнених шприцах

**Показання до застосування.** Лікування нестабільної стенокардії або інфаркту міокарда без підйому сегмента ST та лікування інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST у пацієнтів, які лікуються тромболітиками або у тих, хто первинно не отримував інших форм реперфузійної терапії. Профілактика венозних тромбоемболій після великих ортопедичних операцій, у тому числі при переломі стегна (включаючи продовжену профілактику), та операцій ендопротезування колінного або тазостегнового суглобів. Профілактика венозних тромбоемболій у пацієнтів після операцій на органах черевної порожнини з ризиком тромбоемболічних ускладнень. Профілактика венозних тромбоемболій у пацієнтів із ризиком виникнення таких ускладнень у зв'язку із тривалим обмеженням рухливості у період гострої фази захворювання.

**Спосіб застосування та дози.** *Нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без підйому сегмента ST.* Рекомендована доза Арикстри становить 2,5 мг на добу у вигляді підшкірної ін'єкції. Лікування слід починати якомога раніше після встановлення діагнозу і продовжувати щонайбільше 8 діб. Хворим, яким треба проводити черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) під час лікування Арикстрою, слід застосовувати нефракціонований гепарин (НФГ) під час такого втручання, беручи до уваги потенційний ризик виникнення кровотечі. У клінічному дослідженні щодо нестабільної стенокардії/інфаркту міокарда без підйому сегмента ST відновлення лікування Арикстрою було розпочате не раніше, ніж через 2 години після видалення катетера. *Інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST.* Рекомендована доза Арикстри становить 2,5 мг на добу. Першу дозу Арикстри вводять внутрішньовенно, наступні дози — шляхом підшкірної ін'єкції. Лікування слід починати якнайшвидше після встановлення діагнозу і продовжувати щонайбільше 8 діб або до виписки із стаціонару. Хворим, яким слід проводити неперервне ЧКВ під час лікування Арикстрою, слід дотримуватися тих же рекомендацій, що і при

нестабільній стенокардії або інфаркті міокарда без підйому сегмента ST. У клінічному дослідженні щодо нестабільної стенокардії/інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST відновлення лікування Арикстрою було розпочате не раніше, ніж через 3 години після видалення катетера. У пацієнтів, яким призначена операція АКШ, Арикстру, по можливості, не слід призначати протягом 24 годин до початку хірургічного втручання а поновити можна через 48 годин після операції. *Внутрішньовенна ін'єкція (лише перша доза при лікуванні хворих із інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST).* Вводиться в/в через в/в систему безпосередньо без розведення або з розведенням у невеликому об'ємі (25 або 50 мл) 0,9% натрію хлориду. Щоб уникнути втрати препарату, не слід видаляти пухирець повітря з попередньо заповненого шприця перед ін'єкцією. Систему або катетер після ін'єкції слід добре промити 0,9% розчином натрію хлориду для того, щоб упевнитись, що ліки було введено повністю. При розведенні Арикстри 0,9% розчином натрію хлориду введення слід проводити протягом 1–2 хвилин.

**Побічні реакції.** Інфекції та інвазії: поодинокі: післяопераційні ранові інфекції. Кров і лімфатична система: часті: післяопераційна кровотеча, анемія; нечасті: кровотеча (носова кровотеча, шлунково-кишкова кровотеча, кровохаркання, гематурія, гематома), тромбоцитопенія, тромбоцитемія, поява аномальних тромбоцитів, порушення коагуляції. Імунна система: поодинокі алергічні реакції. Метаболізм і розлади травлення: поодинокі: гіпокаліємія. Нервова система: поодинокі: тривога, сонливість, вертиго, запаморочення, головний біль, сплутаність свідомості. Травний тракт: нечасті: нудота, блювання; поодинокі: абдомінальний біль, диспепсія, гастрит, запор, діарея. Дихальна система та органи грудної клітки: поодинокі: задишка, кашель. Серцево-судинна система: поодинокі: артеріальна гіпотензія. Гепатобіліарна система: нечасті: збільшення рівня печінкових ферментів, порушення функціональних печінкових тестів; поодинокі: збільшення рівня білірубіну у сироватці крові. Шкіра та підшкірні тканини: нечасті: висипання, свербіж. Загальні порушення у місці введення: нечасті: набряк, периферичний набряк, гарячка, виділення з рани; поодинокі: біль у грудях, підвищена втомлюваність, гіперемія, біль у ногах, набряк геніталій, відчуття припливів, втрата свідомості.

**Протипоказання.** Встановлена алергія до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату. Активна клінічно значуща кровотеча. Гострий бактеріальний ендокардит. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 20 мл/хв).

**Особливі вказівки.** Арикстру не слід призначати вагітним жінкам, за винятком випадків, коли очікувана користь від застосування буде переважат и потенційний ризик для плода. Протягом лікування препаратом годування груддю не рекомендується. Використання Арикстри для лікування дітей та підлітків заборонено.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Препарати, що можуть збільшувати ризик кровотечі, не слід застосовувати одночасно з Арикстрою, за винятком антагоністів вітаміну К, що застосовуються для лікування венозних тромбоемболій. Якщо таке сумісне застосування є необхідним, його слід проводити під ретельним контролем. У результаті клінічних досліджень було доведено, що сумісне застосування з пероральними антикоагулянтами (варфарином), антиагрегантами (ацетилсаліцилова кислота), нестероїдними протизапальними препаратами (піроксикамом) і серцевими глікозидами (дигоксином) суттєво не впливає на фармакокінетику фондапаринуксу. Якщо необхідне подальше лікування антагоністом вітаміну К, терапію фондапаринуксом слід продовжувати до досягнення цільового значення МНС.

**Форми випуску.** Розчин для ін'єкцій у попередньо заповнених шприцах 0,5 мл (2,5 мг).

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище +25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

\* Перед призначенням лікарського засобу Арикстра обов'язково ознайомтесь з інструкцією, що додається до лікарського засобу.

Виробник: Аспен Нотер Дам де Бондевіль, Франція.

Інформація призначена виключно для лікарів, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику.

1. 2015 Рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) для лікування гострих коронарних синдромів без постійного підйому сегмента ST European Heart Journal (2016) 37, 267–315 doi:10.1093/eurheartj/ehv320  
Термін дії матеріалу до 06.02.2020.

Всі торгові марки належать або використовуються на основі ліцензії групою компаній Аспен.  
© 2018 Група компаній Aspen або його ліцензіат. Всі права захищені.

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Аспен Юроп ГМБХ»  
01030 м. Київ, вул. Богдана Хмельницького, 19-21, поверх 5.  
www.aspenpharma.com  
Р.П. №UA/6804/01/01, видане МОЗ України 08.11.2017.

Запити медичної інформації: Aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk  
Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препарату та запити медичної інформації  
за тел. +38089202418





Е.А. Коваль, д. мед. н., профессор, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

# Современные подходы к выбору антикоагулянтной терапии у больных с различными формами ОКС: баланс эффективности и безопасности

Последние годы ознаменовались разработкой не только новых международных рекомендаций в области ведения больных с различными формами острого коронарного синдрома – ОКС (ESC, 2015, 2017), но и украинских унифицированных клинических протоколов по лечению ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST (приказы МЗ Украины от 02.07.2014 г. № 455 и от 03.03.2016 г. № 164 соответственно). Национальные протоколы полностью гармонизированы и отвечают духу международных документов, и, кроме того, мы получили рекомендацию от МЗ Украины свободно руководствоваться в практической деятельности существующими международными протоколами. Весомый вклад в реальное сближение мировой и украинской клинической практики обеспечило создание системы реперфузионных центров во всех областях Украины с возможностью бесплатного осуществления первичных чрескожных коронарных вмешательств (ПЧКВ) у пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST.

Однако, несмотря на значительные достижения, остается ряд вопросов из области клинической практики ведения ОКС, требующих обсуждения. Прежде всего, речь идет о достаточно многочисленной когорте больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ), которые поздно обращаются за медицинской помощью и уже не подлежат немедленной реваскуляризации. Кроме того, существует широкий круг больных с ОКС без подъема сегмента ST (non-STEMI), не подвергающихся процедуре реваскуляризации, поскольку на больных высокого и среднего риска (2-3-я группы) пока не распространяется действие государственных программ по бесплатной установке стентов. Все эти больные нуждаются в эффективной и современной антитромботической терапии.

В настоящее время адъювантная антитромботическая терапия представлена несколькими высокоэффективными антитромботическими препаратами (клопидогрель, тикагрелор), которые назначаются в дополнение к ацетилсалициловой кислоте (АСК), и антикоагулянтами (нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин) и селективный ингибитор Ха фактора фондапаринукс). Таким образом, возможны минимум шесть комбинаций антиагрегант + антикоагулянт, а при включении/невключении АСК их число увеличивается еще больше.

Определяющим для правильного выбора схемы антитромботической терапии в этих случаях является сохранение баланса ее эффективности и безопасности, основанное на индивидуальной оценке тромботических и геморрагических рисков больного. Согласно последним европейским рекомендациям по ведению пациентов со STEMI (2017) стратификация риска у этих больных должна проводиться с использованием валидированных шкал (ABC, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED) с фокусом на модифицируемые факторы риска. В новом специальном руководстве Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2017) по двойной антитромботической терапии (ДАТ) также предусмотрена специальная шкала PRECISE-DAPT, предназначенная для выбора длительности ДАТ (3-6 или 12-24 мес).

Что касается шкал CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED, для которых характерен тщательный клинический подход к оценке риска, то они разработаны для ведения больных с фибрилляцией предсердий и предназначены для выбора и назначения антикоагулянта в условиях хронического заболевания. Поэтому любая дополнительно назначенная

антитромботическая терапия рассматривается в данных шкалах только как фактор геморрагического риска.

Однако хорошо известно, что развитие ОКС на фоне постоянного приема АСК не менее недели является также фактором тромботического риска, который в данной ситуации может быть даже более весомым, чем геморрагический риск. Это в еще большей степени справедливо по отношению к пациентам, у которых ОКС развился на фоне широко распространенной сегодня терапии клопидогрелем или комбинацией АСК с клопидогрелем. Все это требует поиска дальнейших возможностей клинической оценки соотношения геморрагического и тромботического рисков у пациентов с ОКС с последующей индивидуализацией антитромботической терапии. Кроме того, часть больных часто или длительно принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые значительно и независимо увеличивают тромботический риск (в среднем в 2-3 раза). Продолжение приема НПВП в острой фазе ОКС ведет к возрастанию риска повторного атеротромботического события в течение 7 дней (до 45%). К сожалению, данный фактор – прием НПВП – не включен в шкалы для стратификации рисков, а количество таких больных весьма значительно, особенно в возрастной категории >65 лет.

По результатам клинического регистра, организованного нами в 2015 году [1], с включением более 100 последовательно поступивших больных с ОКС, средний возраст таких пациентов увеличился до 68 лет, а доля женщин – до 50%. Также изменился структурный состав поступающих пациентов: стали преобладать больные с ОКС без элевации сегмента ST (74,3%), тогда как по данным регистра SNAPSHOT (2009) таких больных было 42%. Характеристики поступающих пациентов с ОКС свидетельствуют об актуальности сохранения баланса между эффективностью и безопасностью антитромботической терапии.

Еще в 2003 году данные регистра GRACE продемонстрировали трехкратное повышение госпитальной смертности у больных с большими кровотечениями [2, 3]. Это было высокодостоверно (p=0,001) как для общей популяции больных (5,1-18,6%), так и для всех форм ОКС: нестабильной стенокардии (3-16,1%), non-STEMI (5,3-6,3%) и STEMI (7-22,8%) [3]. В связи с этим во всех рекомендациях ЕОК начиная с 2007 года указывается, что эффекты антикоагулянтной терапии у пациентов с ОКС должны оцениваться с учетом не только снижения риска повторных ишемических/тромботических событий,



Е.А. Коваль

но и риска кровотечений. Такая тактика является основой современной стратификации риска для индивидуального выбора оптимальной антикоагулянтной терапии с учетом формы ОКС и вида предполагаемой реваскуляризации.

В наших реалиях правильная стратификация риска и назначение адекватной антикоагулянтной терапии имеют особое значение вследствие того, что доля тромбозиса в структуре реперфузий при STEMI остается значительной, а при non-STEMI консервативная медикаментозная стратегия, предполагающая длительную (до 8 суток) антикоагуляцию, однозначно преобладает, хотя она безусловно показана лишь пациентам низкого риска (4-я группа), а остальные (1-3-я группы) должны подвергаться немедленному (2 ч от поступления) или умеренно отложенному (72 ч после поступления) ПЧКВ.

Кроме того, вопрос не теряет актуальности и для пациентов с инвазивной стратегией реперфузии, которая также предполагает применение антикоагулянтной терапии.

В связи с этим сегодня предпринимаются активные попытки определить чувствительные, достаточно специфичные, но доступные в широкой практике критерии риска развития кровотечений для гармонизации антитромботической терапии. Так, мультивариантный анализ данных регистра GRACE [1, 2] позволил определить, что наиболее значимыми факторами риска кровотечений, которые можно использовать при поступлении больного, являются: возраст – 1,22 (на каждые 10 лет), женский пол – 1,36, хроническая почечная недостаточность (ХПН) – 1,53 и кровотечения в анамнезе – 2,18.

Все вышеизложенное заставило нас предпринять практическое исследование, направленное на сравнительную оценку тромботических и геморрагических рисков в реальной популяции пациентов с ОКС (все формы) в условиях крупного (около 2000 поступлений в год) специализированного коронарного центра в г. Днепр при применении консервативной стратегии ведения [4].

Были оценены данные 507 больных с ОКС, последовательно госпитализированных в инфарктные отделения центра, путем заполнения (в течение первых суток при поступлении) дополнительной формы, отражающей тромботические и геморрагические риски с расчетом суммы отдельных рисков согласно предложенной нами схеме градации (табл. 1). Также осуществляли бивалентную (одновременную) стратификацию больных в группы высокого, среднего и низкого тромботического и геморрагического рисков для подбора антитромботической терапии. Предложенная градация рисков была разработана на основе анализа международных рекомендаций по оценке тромботического и геморрагического рисков и предшествующего анализа собственных многолетних клинических данных. Она включила все значимые и легко определяемые при поступлении клинические переменные: женский пол,

Таблица 1. Критерии оценки тромботического и геморрагического рисков у больных с ОКС			
Геморрагический риск		Тромботический риск	
Возраст ≥65 лет	1,5	АСК в последние 7 дней	2
Возраст ≥75 лет	2,5	ИБС, ЦВЗ, периферический атеросклероз в анамнезе	1
Женский пол	1,5	Острые сосудистые события (ИМ, ИИ/ТИА) в анамнезе	2
ХЗП, ХПН в анамнезе, повышение уровня креатинина	1,5	СД	2
Кровотечения в анамнезе	2,0	Прием селективных НПВП >3 мес	1
Вес ≤70 кг	1,5		
Язвенная болезнь в анамнезе	1		
Фибриомиома	1		
Геморрагический инсульт в анамнезе	2		

Продолжение на стр. 26.



Е.А. Коваль, д. мед. н., профессор, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

# Современные подходы к выбору антикоагулянтной терапии у больных с различными формами ОКС: баланс эффективности и безопасности

Продолжение. Начало на стр. 25.

возраст  $\geq 65$  лет, возраст  $\geq 75$  лет, хроническое заболевание почек (ХЗП), ХПН в анамнезе, повышенный уровень креатинина, кровотечения в анамнезе, вес  $\leq 70$  кг, язвенную болезнь в анамнезе, фибромиому, геморрагический инсульт в анамнезе. Данные 8 критериев были предложены для расчета уровня геморрагического риска.

Для одновременной оценки тромботического риска были предложены следующие 5 переменных: постоянный прием АСК в последние 7 дней, наличие ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ), периферический атеросклероз в анамнезе, острые сосудистые события (ИМ, ишемический инсульт (ИИ) / транзиторная ишемическая атака – ТИА) в анамнезе, сахарный диабет (СД), прием селективных НПВП более 3 мес. Суммацию и деление рисков осуществляли аналогично делению больных по шкале TIMI. Естественно, что у пациентов с ОКС преобладали тромботические риски: только 32% из них имели низкий уровень тромботического риска, а 68% – высокий и средний.

В то же время уровень геморрагического риска был значительно ниже: высокий риск отмечен лишь у 13% больных, а низкий – почти у половины (49%).

Как показало традиционное деление больных по шкале TIMI, предложенные нами уровни риска соответствовали общей тяжести больных всех клинических форм ОКС. Так, высокий и средний риск при non-STEMI зафиксирован в 82% случаев, а в группе больных со STEMI низкому уровню риска соответствовали лишь 7% из них.

Среди критериев тромботического риска фигурировали с убывающей частотой нестабильное течение атеросклероза многих сосудистых бассейнов (79%), осложненные ЦВЗ (45%), прием АСК (43%), наличие СД (15%), регулярный прием НПВП в течение последних 3 мес (4%). Для повышенного геморрагического риска наиболее частыми детерминантами были возраст (69%), женский пол (52%), затем следовали вес (17%), язвенная болезнь в анамнезе (13%), ХЗП (13%); незначительной была частота предшествующих кровотечений и геморрагического инсульта в анамнезе. Сопоставление уровней тромботических и геморрагических рисков у каждого больного для оптимизации индивидуальной анти-тромботической стратегии показало, что почти в половине случаев определение дальнейшей терапевтической

стратегии затруднено, поскольку конкретно не прописано в рекомендациях и остается на усмотрение врача. Это, прежде всего, пациенты с сочетанием высоких геморрагического и тромботического рисков, а также больные со средним геморрагическим риском и всеми уровнями тромботического риска (43%).

На втором этапе исследования была проведена ретроспективная валидация критериев риска, особенно геморрагического, на основе клинических данных, успешности процедуры и госпитальных исходов у 153 больных, получивших тромболитическую терапию (ТЛТ) в двух независимых центрах лечения больных с ОКС (Клиническое объединение скорой медицинской помощи, г. Днепр и Городская больница № 8, г. Каменское). Течение госпитального периода в этой популяции пациентов осложнилось двумя большими кровотечениями (TIMI major). В обоих случаях рассчитанный согласно нашим критериям исходный геморрагический риск был средним (женский пол, возраст  $\geq 65$  лет, ХЗП в анамнезе – 4,5 бала) и высоким (то же + вес  $\leq 70$  кг, то есть + 1,5 = 6 баллов) при высоком тромботическом риске (5 и 6 баллов). Еще одно малое кровотечение наблюдалось у больного со средними тромботическим и геморрагическим рисками. К ограничениям проведенного исследования следует отнести открытый характер, одноцентровость, меньший объем выборки по сравнению с крупномасштабными регистрами ОКС. В настоящее время в связи с накоплением данных клинических исследований, получением результатов нескольких международных регистров пациентов с ОКС, изменением их клинических характеристик, а также благодаря уточнению ряда критериев ишемического и геморрагического рисков мы модифицировали шкалы оценки риска (табл. 2), однако общий принцип – моментальная клиническая доступность оценки – сохранился.

Переходя к вопросу о выборе антикоагулянта для лечения пациентов с ОКС, следует констатировать несколько важных фактов: 1) широкое внедрение нового мощного антитромбоцитарного препарата – тикагрелора в украинскую клиническую практику; 2) реальную отсроченность или отсутствие в Украине инвазивной стратегии реваскуляризации у большинства больных с non-STEMI, особенно пожилого возраста, число

которых растет; 3) неуклонное снижение доли ТЛТ в структуре реваскуляризаций, но сохранение большого числа ТЛТ с использованием стрептокиназы, особенно в районах.

Исходя из этого, рассмотрим, каковы сегодня перспективы фондапаринукса в анти тромботической терапии ОКС. Не лишним будет вспомнить, что доказательная база применения этого препарата при ОКС охватывает все вышеперечисленные категории пациентов, и препарат был изучен в ставших классическими метаисследованиях в области анти тромботической терапии ОКС: OASIS-5 (n=20 078), OASIS-6 (n=12 092), PENTALYSE (n=333), охвативших в общей сложности почти 33 тыс. больных.

Так, в исследовании OASIS-5 эффективность и безопасность фондапаринукса сравнивали с эноксапарином в течение 8 дней терапии у больных с ОКС без элевации сегмента ST. Сразу по окончании терапии (9-й день) эффективность препаратов в отношении влияния на тромботические события (смерть + ИМ/ИИ) достоверно не отличалась (5,7-5,8%), и в обеих группах наблюдалась четкая тенденция к улучшению исходов к 90-му и 180-му дням. Однако больные, получавшие фондапаринукс, показали достоверное и значительное снижение смертности (2,9-3,5%,  $p=0,02$ ) за счет высокодостоверного снижения частоты больших кровотечений на 46% ( $p<0,00001$ ). Благодаря этому впервые ученые и врачи обратили внимание на то, что значительное улучшение качества антикоагулянтной терапии может быть достигнуто за счет не усиления ее прямого действия, а сбалансированного и безопасного влияния на гемостаз со снижением числа кровотечений.

После успешного, но небольшого по объему проекта PENTALYSE, показавшего эффективность и безопасность сочетанного применения пентасакарида и тромболитика альтеплазы, фондапаринукс был детально изучен в приближенном к реальной практике исследовании. В нем сравнивали эффекты фондапаринукса и НФГ/плацебо у пациентов со STEMI, у которых применяли стратегию реваскуляризации методом ТЛТ с использованием стрептокиназы или фибрин-специфического тромболитика. Первичная точка (смерть + реИМ) наступала достоверно реже в группе фондапаринукса на 17% ( $p=0,003$ ) по сравнению с группой плацебо после окончания терапии (9-й день) и на 18% – по сравнению с группой НФГ на 30-й день. Дальнейшее улучшение выживания больных без тромботических событий на 23% ( $p=0,008$ ) наблюдалось в группе фондапаринукса через 3 и 6 мес. Как и в предыдущем исследовании, применение фондапаринукса приводило к меньшему числу клинически значимых кровотечений.

Фондапаринуксу отдается безусловное предпочтение в медикаментозном ведении пациентов с non-STEMI в рекомендациях ЕОК 2015 года (класс рекомендации I, уровень доказательств А). С учетом этого актуализируется вопрос о подходе к анти тромботической терапии у больных, которых мы отнесли к категории смешанных рисков (почти половина – 43%), помимо безусловных показаний к его применению (13% – однозначное предпочтение у больных с низким тромботическим и высоким геморрагическим рисками).

Наиболее рациональным выбором при среднем геморрагическом и высоком/среднем тромботическом рисках теперь является комбинация тикагрелора и фондапаринукса у больных, ранее принимавших АСК, и безусловно – у принимавших клопидогрель и перенесших повторный ОКС на фоне такой терапии; у больных с non-STEMI с планируемыми ЧКВ в более поздние сроки, чем окончание терапии фондапаринуксом в госпитальном периоде (после 5 суток). Внезапная дестабилизация этих больных с необходимостью немедленного осуществления ЧКВ также предусмотрена международными и украинскими рекомендациями, которые включают дополнительный болюс НФГ непосредственно перед процедурой.

Назначение фондапаринукса рационально и для больных, получающих ТЛТ со стрептокиназой (что остается вариантом терапии для большого числа районных центров с невозможностью ПЧКВ в условиях широкой доступности стрептокиназы). В связи с вышесказанным на фоне повышения частоты и мощности ДАТ совершенно объясним факт сохранения и увеличения частоты применения фондапаринукса в качестве антикоагулянта (42,7-45,5%) у больных с ОКС, включенных нами в регистр 2015 года, в сравнении с регистром 2009 года, что свидетельствует о большом потенциале фондапаринукса в составе новых современных комбинаций анти-тромботической терапии у пациентов с ОКС.

Список литературы находится в редакции.

UA-FON-0718-0060



Таблица 2. Модифицированные критерии оценки тромботического и геморрагического рисков у больных с ОКС			
Геморрагический риск		Тромботический риск	
Признак	Баллы	Признак	Баллы
Возраст $\geq 65$ лет	1,0	ИБС, ЦВЗ, периферический атеросклероз в анамнезе Поражение $\geq 2$ бассейнов	1,0 2,0
Возраст $\geq 75$ лет	2,0	Острые сосудистые события (ИМ/ИИ/ТИА, тромбоз/эмболии) в анамнезе	2,0
Женский пол	1,0	СД	2,0
ХЗП в анамнезе, ХПН, повышение уровня креатинина, снижение скорости клубочковой фильтрации $\leq 60$ мл/мин	1,0 2,0	Заболевания сосудов (тромбофлебиты и др.)	1,0
Кровотечения в анамнезе (включая полименорею)	1,0	Застойная сердечная недостаточность / дисфункция левого желудочка (фракция выброса $\leq 40\%$ )	1,0
Анемия Hb $< 100$ г/л Hb $< 80$ г/л	1,0 2,0	Регулярный прием АСК не менее недели	1,0
Вес $\leq 70$ кг	1,0	Прием иных НПВП не менее 3 мес, гормональная терапия (каждая по 1,0)	1,0 или 2,0
Инсульт в анамнезе	1,0	Тропонин (+)	2,0
Язвенная болезнь неактивная фаза частые обострения	0,5 1,0	Ишемическая депрессия сегмента ST (+)	2,0
Заболевания печени	1,0	ST-ОИМ	2,0
Максимум	12	Максимум	14
Оценка геморрагического риска • $\leq 4$ балла – низкий • 4,5-8 баллов – средний • 9-12 баллов – высокий		Оценка тромботического риска • $\leq 5$ баллов – низкий • 6-9 баллов – средний • $\geq 10$ баллов – высокий	



Н.В. Довганич, к. мед. н., отдел клинической фармакологии с лабораторией функциональной диагностики,  
ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев



# Конгресс EuroPrevent-2018: на что стоит обратить внимание

19-21 апреля в г. Любляна (Словения) состоялся ежегодный конгресс Европейской ассоциации профилактической кардиологии (EAPC) Европейского общества кардиологов (ESC) EuroPrevent-2018

Украинская делегация включала ведущих и молодых ученых, а также практикующих врачей. От Украины были представлены 15 постерных докладов, в том числе четыре доклада от ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско».

Интересным аспектом конгресса были интерактивные сессии с обсуждением клинических случаев, участие в которых дает возможность получить представление о тактиках лечения, выходящих за рамки следования рекомендациям.

На Генеральной ассамблее EAPC были подведены итоги работы за последний год, представлена новая структура ассоциации, обсуждались вопросы по привлечению и поддержке молодых кардиологов.

В рамках конгресса состоялась первая открытая рабочая встреча сообщества молодых ученых, где они делились идеями со своими коллегами из разных стран Европы, обсуждали, что можно привнести нового и как улучшить работу ассоциации. EuroPrevent-2018 стал необыкновенной возможностью для расширения круга сотрудничества, обмена опытом, участия в тренингах.

Ниже представлены основные результаты, впервые озвученные на конгрессе, которые могут быть полезны практикующим врачам.

На конгрессе были впервые представлены результаты международного популяционного исследования EUROASPIRE V (Европейского исследования первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий и диабета) с участием больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), другие острые коронарные синдромы, вмешательства/операции по реваскуляризации миокарда, из 27 европейских стран (16 208 пациентов), в том числе из Украины. Национальный координатор исследования в Украине — профессор М.Н. Долженко. Основной фокус EUROASPIRE V был направлен на изучение влияния метаболизма глюкозы, хронической болезни почек, приверженности к терапии, комбинированному лечению, непереносимости статинов, семейной гиперхолестеринемии. Результаты, полученные в исследовании, дают возможность оценить эффективность и основные направления в терапии для предупреждения возникновения тяжелых кардиоваскулярных событий. Представленные выводы касались первой части исследования, в которую вошли пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), ИМ или нестабильной стенокардией в анамнезе. Были представлены результаты по пациентам из Украины: распространенность повышенного артериального давления отмечалась у 47% пациентов, включенных в исследование; 71% участников получали антигипертензивные препараты; контролируемая артериальная гипертензия отмечалась у 65% опрошенных (это один из самых высоких показателей среди 27 стран Европы).

При этом процент применения липидоснижающих препаратов у пациентов с подтвержденным атеросклеротическим поражением коронарных артерий

и имеющейся симптоматикой составил в общем 84% (для Украины — также 84%). Количество пациентов с целевым уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) <1,8 ммоль/л на фоне липидоснижающей терапии составило 32% (показатель для Украины — 21%).

Особое внимание было уделено вопросам физической нагрузки у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, согласно результатам исследования, проведенного шведским Государственным институтом физической культуры и спорта и Центром здоровья при Университете Гетеборга, было доказано, что регулярные физические тренировки после перенесенного сердечного приступа снижают риск смерти. Ведущий автор исследования доктор Орьян Экблом (Ogjan Ekblom), доцент Шведской школы спорта и здравоохранения, сказал: «Хорошо известно, что физически активные люди больше защищены от сердечного приступа и многих заболеваний, и они, как правило, дольше живут. Однако до сих пор мы не знали о влиянии физических упражнений на состояние людей, которые перенесли сердечный приступ. Более того, до сих пор считалось, что после ИМ лишние нагрузки нежелательны. Но что, если это не так? Данное исследование должно было это доказать».

В эксперименте приняли участие 22 227 пациентов, перенесших ИМ в период с 2005 по 2013 год. Уровни физической активности оценивались в течение 6-10 нед и 12 мес после сердечного приступа на основании опроса пациентов о количестве тренировок длительностью 30 мин или дольше в течение предыдущих 7 дней. Данные были получены из регистров RIKS-HIA, SEPHIA и Swedish Census. Пациенты были разделены

на группы в зависимости от интенсивности их тренировок — с «пониженной», «повышенной» и «постоянной» физической активностью. За время исследования (8 лет) в общей сложности 1087 пациентов умерли (большая часть из них полностью игнорировали тренировки), среднее время наблюдения составило 4,2 года.

Исследователи проанализировали связь между четырьмя категориями физической активности и смертностью после коррективки по возрасту, полу, курению и клиническим факторам. Риск смерти составлял 59, 51 и 37% у пациентов в категориях с пониженной, повышенной и постоянной физической активностью соответственно в сравнении с пациентами без физической активности.

В целом статистика исследования показывает, что участники из группы с пониженной физической нагрузкой имели риск смерти в 59%, тогда как пациенты с постоянными тренировками снизили свой риск до 37%.

Особо отмечено использование биомаркеров, представляющих предсказательную ценность в оценке риска сердечно-сосудистых событий в дополнение к обычным шкалам сердечно-сосудистого риска. Следует подчеркнуть, что биомаркеры давно вошли в рекомендации как критерий подтверждения диагноза. В дальнейшем биомаркеры начали использовать как критерий эффективности лечения, и вот теперь новое направление — профилактическая составляющая биомаркеров.

Хотелось бы сделать акцент на поиске маркеров доклинического поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии, атеросклерозе. Это важно в первую очередь с точки зрения первичной профилактики. С одной стороны —

мониторинг, с другой — раннее вмешательство. Одним из таких маркеров рассматривается величина толщины комплекса интима-медиа как маркера субклинического атеросклероза. Запрограммированы дальнейшие исследования.

Также продолжают изучать значение коронарной кальцификации (calcium score). Уже есть четкие представления о механизмах формирования и прогрессирования, клинической и прогностической значимости коронарной кальцификации у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска и различными формами ИБС, а теперь планируются исследования с позиции доказательной медицины.

Риск развития ИБС может наследоваться и быть обусловленным взаимодействием генетических факторов и образа жизни. В настоящее время проводится много исследований по изучению геномных ассоциаций. В одном из таких исследований изучалось взаимодействие между диетой / физической активностью и вариациями в специфических генах. Наличие определенных генетических аллелей, которые сопряжены с риском, а также их комбинаций может быть использовано для стратификации генетических вероятностей. Согласно исследованию приверженность к здоровому образу жизни была связана с уменьшением риска развития ИБС среди групп как с низким, так и высоким генетическим риском.

Были представлены первые результаты исследования SURF, цель которого — упростить оценку и контроль факторов риска ИБС в разных странах и регионах. В исследование включено 10 186 пациентов из 79 центров в 11 странах. Оценка проводилась на основании данных пациентов, разделенных на три группы: Европа, Ближний Восток, Азия. Согласно полученным данным наиболее неблагоприятные результаты отмечены у пациентов из стран Ближнего Востока и Азии. Например, такой фактор риска, как сахарный диабет, на Ближнем Востоке присутствовал у более чем 70% пациентов, в Азии — у 40%. Наибольшее число пациентов с ожирением отмечено на Ближнем Востоке — более 50%. Неожиданный результат — показатель достижения целевого уровня ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л) во всех трех регионах был ниже 30%. Еще одним региональным различием явилось то, что после перенесенного коронарного события реабилитация на Ближнем Востоке и Азии проводится менее чем у 2% пациентов.

Исследование будет продолжаться, и цель второй фазы SURF — изучение дополнительных факторов и маркеров риска, а также расширение регионов и стран, вовлечение медицинских сообществ, в том числе ESC.

Проведение следующего конгресса EuroPrevent планируется в г. Лиссабон (Португалия) 11-13 апреля 2019 года.

Н.В. Довганич





# VIII Научно-практическая конференция Ассоциации аритмологов Украины: в поиске терапевтических резервов

17-18 мая в г. Киеве состоялась VIII Научно-практическая конференция Ассоциации аритмологов Украины. Научные заседания проходили в эти дни в нескольких залах отеля «Русь» – и каждый из них был полон. В рамках конференции состоялось уже традиционное совместное заседание Ассоциации аритмологов Украины и Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA), в ходе которого выступили специалисты из Бельгии (профессор Том де Поттер), Словакии (профессор Роберт Хатала) и Польши (профессор Микаэль Худзик). Вопросы антиаритмической, антитромботической, up-stream терапии у пациентов с нарушениями ритма сердца; ургентная помощь и долгосрочное лечение аритмий; ведение больных с имплантированными автоматическими устройствами – кажется, не осталось ни одной проблемы, которая не была бы затронута в ходе лекций и дискуссий. Основой всех обсуждений были современные рекомендации по диагностике и лечению аритмий. Европейские и американские экспертные рекомендации, основанные на непредвзятом анализе доказательной базы, безусловно, являются надежными ориентирами для эффективной диагностики и терапии, в том числе в аритмологии. Так, в 2016 г. увидели свет обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Однако не все положения европейских рекомендаций можно напрямую перенести в отечественную клиническую практику, поэтому работа по их адаптации ведется по сей день. Одна из задач конференции состояла в том, чтобы в ходе дискуссий экспертов с врачами выработать оптимальные решения для терапии нарушений ритма сердца с учетом доказательно обоснованных рекомендаций и реалий повседневной практики.



Сопредседатель Ассоциации аритмологов Украины, руководитель отдела нарушений ритма сердца ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев

открыл работу конференции лекцией «Фибрилляция предсердий: резервы терапии». Лечение пациентов с ФП, которые, как правило, пожилого возраста, имеют фоновую сердечно-сосудистую патологию и груз сопутствующих заболеваний, остается одной из важнейших проблем клинической кардиологии как за рубежом, так и в Украине. В лекции были рассмотрены все современные возможности терапии ФП, начиная от антиаритмических препаратов (ААП) для восстановления и удержания синусового ритма и заканчивая использованием полезных свойств полиненасыщенных жирных кислот.

В частности, профессор О.С. Сычев прокомментировал современные возможности терапии вагусной формы ФП с учетом особенностей украинского рынка ААП и предыдущего отечественного опыта. При анализе европейских рекомендаций обращает на себя внимание тот факт, что практически все рекомендованные ААП (амиодарон, дронадарон, пропафенон, соталол) в той или иной степени замедляют проведение в атриовентрикулярном узле и снижают частоту сердечных сокращений (ЧСС). Вместе с тем есть пациенты, у которых пароксизмы ФП



возникают ночью, в состоянии покоя, во время еды, при нормальной или низкой ЧСС. В предыдущей версии европейских рекомендаций (2010) присутствовала классификация ФП по вегетативному статусу, в соответствии с которой выделяют адренергически опосредованную ФП (20% пациентов), вагус-опосредованную ФП (24%) и смешанную ФП (56%). Выделение вегетативного статуса, предложенное R. Coumel и соавт., несомненно, улучшило как понимание факторов, способствующих развитию аритмии, так и терапевтическую тактику при пароксизмах.

При адренергически опосредованной ФП пароксизмы начинаются преимущественно днем, после физических нагрузок и психоэмоциональных стрессов, аритмии обычно предшествует тахикардия >90 уд/мин. Аритмия может сочетаться с тиреотоксикозом или кардиомиопатиями. Если приступы аритмии связаны с повышением активности симпатической системы, β-адреноблокаторы являются препаратами

выбора первой линии, а при их неэффективности применяются пропафенон, обладающий относительно выраженными β-блокирующими свойствами, и соталол.

Вагус-опосредованная ФП чаще развивается у мужчин (80%) с дебютом в возрасте 40-50 лет. Аритмия обычно носит пароксизмальный характер, приступ начинается ночью, в покое, после еды, после приема алкоголя, ему предшествует брадикардия. В качестве препарата выбора при вагус-опосредованной ФП европейские эксперты рекомендуют дизопирамид. Однако этот ААП в Украине не зарегистрирован, поэтому оптимальным вариантом для начала долгосрочного контроля ритма является ААП IC класса этацизин, хорошо знакомый кардиологам в нашей стране.

Учитывая многолетний положительный опыт применения, украинские эксперты решили оставить этацизин в национальных рекомендациях по ФП с формулировкой «для лечения пациентов с вагусной формой ФП и без выраженной органической патологии

сердца» (рекомендация класса I, уровень доказательств C). Этацизин также эффективен для лечения желудочковых аритмий у пациентов без структурного поражения сердца.

Резолюция совета экспертов от 26.10.2017 г. содержит следующие положения:

1. Этацизин – безопасный и эффективный ААП для терапии ФП и желудочковой экстрасистолы у пациентов без тяжелой органической патологии сердца, с возможностью длительного приема.

2. Следует использовать алгоритм контроля за приемом препарата Этацизин при его длительном применении.

3. При достижении терапевтического эффекта рекомендуется снизить дозу препарата до минимальной эффективной.

4. Этацизин – препарат выбора для лечения аритмий, которые развиваются на фоне брадикардии.

5. Этацизин эффективен в виде моно- и комбинированной (с β-адреноблокаторами) терапии нарушений ритма сердца.

Лектор обратил внимание на некоторые ограничения и лекарственные взаимодействия. Противопоказано применение этацизина одновременно с другими ААП IC класса (флекаинидом, пропафеноном), а также с дронадароном. Вместе с тем допускается сочетание с амиодароном и соталолом в низких дозах. Комбинация этацизина с β-адреноблокаторами является рациональной, особенно при адренергических формах аритмий.

При тщательном соблюдении критериев отбора пациентов этацизин является высокоэффективным и безопасным ААП, что демонстрирует клинический опыт ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско».



О нем более подробно рассказала старший научный сотрудник отдела аритмий сердца, кандидат медицинских наук Елена Николаевна Романова. Также в ее докладе была

озвучена важная информация об особенностях применения этацизина.





Непременным условием при назначении этацизина (как и других ААП I класса) является отсутствие органического поражения сердца, что подразумевает:

- отсутствие инфаркта миокарда с зубцом Q в анамнезе;
- отсутствие гипертрофической или дилатационной кардиомиопатии;
- фракция выброса левого желудочка >45%;
- отсутствие застойной или прогрессирующей сердечной недостаточности (СН), стадия СН не более ІА;
- отсутствие врожденных или ревматических пороков сердца;
- отсутствие выраженной гипертрофии левого желудочка (толщина одной из стенок левого желудочка ≥14 мм).

Если пациент начинает лечение этацизином впервые, необходимо снять электрокардиограмму (ЭКГ) и при отсутствии противопоказаний назначить первую таблетку (50 мг) под контролем врача. Через 1-2 ч следует повторно выполнить ЭКГ для исключения проаритмогенного эффекта препарата.

Его признаками могут быть: расширение комплекса QRS более чем на 25%, уменьшение его амплитуды, увеличение продолжительности зубца Р более 0,12 с, появление блокада, брадикардии, усиление имеющейся экстрасистолии, трансформация ФП в трепетание предсердий (ТП).

Если пациент хорошо перенес первую дозу, назначается поддерживающая доза 50 мг 3 раза в сутки. Через три дня необходима повторная консультация с контролем ЭКГ. При достижении антиаритмического эффекта проводится поддерживающая терапия в индивидуально подобранных дозах (1/2-1 таблетка 2-4 раза в сутки).

В докладе были представлены данные отдела аритмий сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины относительно эффективности и безопасности этацизина для лечения ФП у пациентов без выраженных органических изменений сердца. Очень показательна динамика частоты рецидивов пароксизмов ФП на фоне приема этацизина: за 6 мес лечения она уменьшилась более чем в 3 раза (рис. 1). Также обращает на себя внимание существенное сокращение длительности пароксизмов (рис. 2).

Из кардиальных побочных эффектов этацизина отмечали развитие блокады правой ножки пучка Гиса

у 2% пациентов, расширение комплекса QRS более чем на 25% от исходного – у 1,2% и трансформацию ФП в ТП – у 1,8%.

Некоторые пациенты отмечали экстракардиальные побочные эффекты препарата: диплопию (12%), головную боль и/или головокружение (3%), онемение языка за счет местного анестезирующего действия препарата (2%), тошноту (2%), шум в ушах (1%).

На основании представленных данных были сделаны следующие выводы:

- При корректном отборе пациентов согласно критериям «без выраженной структурной патологии сердца» и типу ФП (вагусная/адренергическая/смешанная) этацизин является эффективным и безопасным ААП при лечении суправентрикулярных нарушений ритма.
- Этацизин также эффективен для лечения желудочковой экстрасистолии у обследованных больных.
- Этацизин не теряет эффективности при длительном приеме.



**Профессор кафедры терапии и семейной медицины учебно-научного института последипломного образования Тернопольского государственного медицинского университета им. И.Я. Горбачевского, доктор медицинских наук**

**Марьян Васильевич Гребеник** представил результаты локального реестра нарушений сердечного ритма у urgently госпитализированных пациентов. Лектор прокомментировал различия в характеристиках пациентов, тактике лечения и исходах между когортами, набранными в реестр с 2000 по 2006 г. и с 2010 по 2017 г. За прошедший период времени доля нарушений ритма в структуре причин urgentных госпитализаций несколько увеличилась, хотя и не достоверно, с 19,6 до 21,3%. Увеличился средний возраст больных: с  $59,89 \pm 1,05$  до  $62,36 \pm 2,01$  года. Также вырос индекс коморбидности Чарлсона: в когорте 2010-2017 гг. он превысил 3. Наиболее распространенным основным диагнозом была и остается ишемическая болезнь сердца – 76,5%. Среди вероятных ведущих факторов развития аритмии доминировала артериальная гипертензия (37,3%). Постинфарктный кардиосклероз как фактор аритмогенного ремоделирования миокарда занимал 11,7%, СН – 9,8%, кардиомиопатии – 7,9%.

Комментируя особенности терапии нарушений сердечного ритма, докладчик обратил внимание на сокращение количества препаратов, которые применялись с 2010 по 2017 г. по сравнению с более ранней когортой 2000-2006 гг. Практически ушли со сцены такие препараты, как лидокаин, новокаиномид, хинидин и дифенин. Лидером по частоте назначений с выраженной динамикой роста является амиодарон: его назначили 36,36% пациентов в первой когорте и 72,45% – во второй. За ним следуют β-блокаторы: 13,56 и 18,26% соответственно. Наблюдается ренессанс этацизина, который является базальтернативным ААП для пациентов с вагусными формами аритмий. В когорте 2000-2006 гг. этацизин принимали 12,6% пациентов, в когорте 2010-2017 гг. – 6,44%. Дигоксин

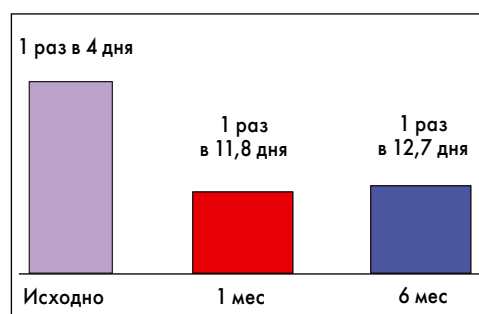


не сдает позиций, несмотря на противоречивую и неполную доказательную базу: 5,93% назначений в когорте 2000-2006 гг. и 18,6% назначений в когорте 2010-2017 гг. Электроимпульсную терапию применяли у 8,47 и 7,8% пациентов соответственно. Также докладчик отметил очень низкий показатель применения радиочастотной абляции – 1,14%.

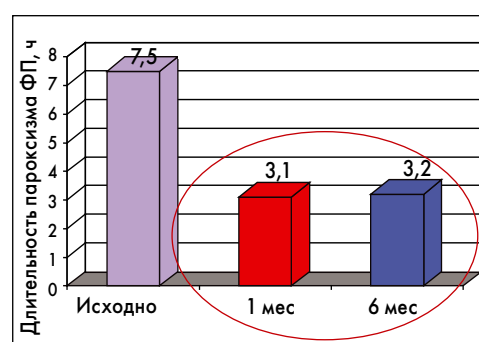
Анализ выживаемости пациентов после выписки из стационара за период с 01.2000 по 31.12.2017 г., проведенный по методу Каплана – Мейера, показал значительные различия между пациентами с пароксизмальной или персистирующей формой ФП (11,36 года) и пациентами с хронической (перманентной) ФП (6,44 года).

Таким образом, смертность в указанных подгруппах отличалась в 1,76 раза ( $p=0,008$ ) при исходно сопоставимых демографических и клинических характеристиках на момент включения в реестр в 2000 г. По данным регрессионного анализа предикторов сердечно-сосудистой смертности на модели пропорциональных рисков Кокса единственным фактором, который достоверно влиял на выживаемость больных, был возраст. Подводя итог, докладчик отметил, что показанные в исследовании тенденции свидетельствуют о преимуществах стратегии контроля ритма над стратегией контроля ЧСС.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



**Рис. 1. Частота рецидивов пароксизмов ФП на фоне приема этацизина**



**Рис. 2. Длительность пароксизмов ФП на фоне приема этацизина**

ЭТАЦИЗИН

## Ритм сердца, ритм жизни

**Высокоэффективное антиаритмическое средство ІС класса**

- ➔ быстрое достижение клинического эффекта
- ➔ оптимальное решение при желудочковых экстрасистолах
- ➔ средство выбора для лечения аритмий, развившихся на фоне брадикардии
- ➔ безопасность применения (в том числе у людей пожилого и старческого возраста)

Регистрационный номер, РС №UA/377101/01. Состав. Действующее вещество: этацизин. 1 таблетка содержит этацизина 50 мг. Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, метилцеллюлоза, сахароза, кальция стеарат, повидон, кальция карбонат, магнез карбонат, кремния диоксид, коллоидный безводный, воск карнаубский, краситель: хинолиновый желтый (Е 104), желтый азант FCF (Е 110), титана диоксид (Е 171). Показания к применению. Желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмы мерцания и трепетания предсердий, желудочковая и наджелудочковая тахикардия, в том числе и при синдроме предсердного возбуждения желудочков. Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату или к вспомогательным веществам, выраженные нарушения проводимости (в том числе синоатриальная блокада, АВ блокада ІІІ степени при отсутствии искусственного водителя ритма), нарушения внутрисердечной проводимости, выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ, наличие постинфарктного кардиосклероза, надпочечный криз, острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда и период три месяца после ОИМ, выраженное расширение полости сердца, снижение фракции выброса левого желудочка (данные ЭхоКГ), остановка синусового узла, выраженная артериальная гипотензия, СН ІІІ и ІV классов, выраженные нарушения функции печени и/или почек, нарушение электролитного баланса (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипонатриемия), одновременное применение ААП ІІІ и ІА классов, ингибиторов МАО, нарушения ритма сердца в сочетании с блокадами проведения по системе пучка Гиса – волана Пуркине. Побочные реакции. Побочные эффекты зависят от величины дозы и, чтобы избежать их, не следует назначать максимальные дозы препарата. У лиц с индивидуальной гиперчувствительностью возможны аллергические реакции. Со стороны ССС: остановка синусового узла, АВ-блокада, нарушение внутрисердечной проводимости, снижение сократимости миокарда, уменьшение коронарного кровотока, аритмии. Вероятность критического действия наибольшая после перенесенного инфаркта миокарда и при других видах сердечной патологии, приводящей к снижению сократительной функции миокарда и развитию СН, проаритмогенный эффект с риском аналогичного летального исхода. Изменения на ЭКГ: удлинение интервала PQ, расширение зубца Р и комплекса QRS. Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, потягивание при ходьбе или поворотах головы, небольшая сонливость; в отдельных случаях отмечена диплопия, парез accommodation. Со стороны ЖКТ: тошнота, боль в эпигастриальной области. Возможно уменьшение побочных эффектов или их исчезновение после прекращения приема препарата в течение 3-4 дней. При длительном лечении. Этацизин не вызывает привыкания, с прекращением приема препарата быстро исчезают. Условия отпуска из аптек. По рецепту. Производитель. АО «Олайнфарм». Ул. Рупийау 5, Олайн, LV-2114, Латвия. Материал предназначен для специалистов. Полная информация содержится в инструкции по применению.



# Острая сердечная недостаточность: реалии и перспективы

По материалам конгресса ESC Heart Failure 2018 (г. Вена, Австрия)

**Острая сердечная недостаточность (ОСН) представляет собой чрезвычайно важную проблему по причине увеличения количества таких пациентов, с одной стороны, и отсутствия основанных на доказательной медицине существенных достижений в лечении – с другой.**

Рост числа пациентов с ОСН связан с лучшей выживаемостью вследствие усовершенствования лечения ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также со старением населения.

Несмотря на огромное количество клинических исследований (КИ) у пациентов с ОСН, результаты остаются пока достаточно скромными, а КИ, в которых доказано улучшение выживания, и вовсе отсутствуют.

В этом обзоре представлены результаты последних исследований, которые обсуждались на конгрессе ESC Heart Failure 2018.

## REPORT-HF

Первичные результаты всемирного регистра ОСН – 18805 пациентов. Существующие регистры ОСН проводились 10 и более лет тому назад, они специфичны для отдельных стран или регионов, ни один из них не имел глобального охвата. REPORT-HF проведен в 44 странах, в 358 центрах, по единому протоколу, представлены этиологические факторы, характеристики, сопутствующие заболевания и причины декомпенсации, лечение, госпитальные исходы и отдаленные результаты каждые 6 мес и до 3 лет.

Интересны результаты сравнения Западной и Восточной (что ближе к нам) Европы (ЗЕ и ВЕ соответственно). Украина, к сожалению, не принимала участие в этом регистре. С демографической точки зрения, а также коморбидности пациенты из ВЕ были моложе, этиологически чаще с ИБС, гипертонической болезнью и фибрилляцией предсердий. Одной из причин дестабилизации ХСН было нарушение приверженности к медикаментозной терапии.

Медиана фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) была значительно выше в ВЕ, при этом у пациентов из ЗЕ в большем количестве случаев инициальное лечение проводилось петлевыми диуретиками. При одинаковом количестве дней пребывания в стационаре смертность была в два раза выше в ЗЕ.

В целом основные результаты регистра показали некоторые различия по регионам, по этиологии, по факторам дестабилизации ХСН. В частности, процент пациентов с де novo ОСН колебался от 20% в Северной Америке до 79% в Юго-Восточной Азии. В то же время были выявлены достаточно большие различия по использованию препаратов. Например, использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / блокаторов рецепторов ангиотензина II варьирует от 27% в Юго-Восточной Азии до 61% в Центральной и Южной Америке, β-блокаторов – от 25% в Юго-Восточной Азии до 71% в Северной Америке.

Продолжительность пребывания в стационаре варьировала от 6 до 9 дней. Смертность колебалась от 1,5% в ВЕ до 4,4% в Центральной и Южной Америке.

Таким образом, не все случаи ОСН являются истинной ОСН, по всему миру диагноз рассматривается по-разному. Не все причины ОСН являются сугубо медицинскими, часто они связаны с социальными аспектами. Варьирование лечения также указывает на то, что эти пациенты разнятся, а лечение проводится не всегда в соответствии с существующими рекомендациями.

Тем не менее, если рассматривать лечение ОСН в историческом аспекте, 20–30 лет назад между континентами были значительно большие различия, а нивелированию различий способствовала имплементация современных рекомендаций по лечению пациентов с ОСН.

## IMPACT – Biomarkers in cardiology (BIC) – 18

Улучшение лечения ОСН с помощью контроля биомаркеров прокальцитонина (антибактериальная терапия у пациентов с ОСН и предполагаемой инфекцией).

Ранее в исследовании BACH-2 было показано, что уровень прокальцитонина улучшает точность диагноза пневмонии у пациентов с одышкой и что антибиотикотерапия улучшает течение ОСН у пациентов с высоким уровнем прокальцитонина.

В международное рандомизированное исследование IMPACT-BIC-18 включали пациентов, которых госпитализировали в блоки неотложной кардиологии, с симптомами одышки и подозрением на ОСН, повышенным

уровнем мозгового натрийуретического пептида (n=792). Пациенты были поделены на группы с прокальцитонин-контролируемой антибиотикотерапией и антибиотикотерапией в качестве рутинной практики. Исследование было прекращено досрочно, поскольку не было выявлено существенной разницы между группами ни по первичной конечной точке (смертность в течение 90 дней), ни по вторичной комбинированной конечной точке, включая 30-дневную смертность на основе анализа данных 75% пациентов, рандомизированных в исследование. Общая смертность в исследовании составила 9,2% и была ниже предполагаемой (18%), исходя из результатов предыдущих исследований. Вероятно, это связано с критериями отбора КИ, в результате чего были исключены пациенты с более высоким риском смерти.

Несмотря на отрицательный результат исследования, нужно отметить, что инфекции часто являются триггером декомпенсации ХСН, и антибиотикотерапия – достаточно эффективный метод лечения, а уровень прокальцитонина четко коррелирует с тяжестью ОСН. В этой связи данный подход будет продолжать тестироваться.

## RELAX-AHF-2

Релаксин (серелаксин) у пациентов с ОСН. Это многоцентровое испытание, в котором приняли участие около 6600 пациентов, госпитализированных с ОСН, часть из которых получали 48-часовую внутривенную инфузию серелаксина как дополнение к стандартной терапии. Препарат серелаксин представляет собой рекомбинантный аналог человеческого релаксина-2 – гормона с сосудорасширяющим и органопротекторным эффектом. Он естественным образом присутствует у всех людей, его выработка значительно увеличивается во время беременности, в первую очередь для того, чтобы организм женщины мог справиться с возросшими нагрузками на сердечно-сосудистую и почечную системы.

Основные результаты КИ были доложены в 2017 году.

В исследовании RELAX-AHF-2 III фазы не были достигнуты первичные конечные точки, за которые было принято снижение риска летального исхода от сердечно-сосудистых событий или ухудшения состояния у пациентов с ОСН в течение 180 дней при добавлении серелаксина к стандартной терапии. Также отсутствовала разница по вторичным конечным точкам – смертность от всех причин, длительность пребывания в стационаре или сердечно-сосудистой смерти, повторные госпитализации из-за сердечной или почечной недостаточности на 180-й день. Хотя результаты предыдущей фазы исследования RELAX-AHF практически с одинаковым протоколом были положительными: серелаксин достоверно уменьшал кардиоваскулярную смертность (p=0,007) и уменьшал ухудшение СН на 47% до 5-го дня, а также смертность от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний на 37% к 180-му дню.

В представленном субанализе проводился анализ причин, вследствие которых исследование было негативным с точки зрения как стандартов лечения пациентов с ОСН, так и соблюдения протокола исследования, качества сайтов, отобранных для КИ. Данная информация полезна не столько для практических врачей, сколько для спонсоров исследований, контрактно-исследовательских организаций. Также необходимо учесть опыт, извлеченный из данного исследования при планировании последующих КИ. Пока препарат не одобрен ни в одной стране, но компания-производитель планирует продолжить изучение действия серелаксина.

## Висцеральная блокада у пациентов с ОСН

Органы брюшной полости – основное хранилище внутрисосудистого объема крови, а снижение емкости сосудов брюшной полости является одним из звеньев патофизиологии СН. В результате симпатической активации, нейрогормонального дисбаланса сосудистая емкость уменьшается. Это может приводить к перераспределению объема жидкости из брюшной в грудную полость (сердце и легкие), что способствует увеличению внутриартериального давления и, как результат, к ухудшению симптомов СН.

Была выдвинута гипотеза, что блокада симпатической нервной системы на уровне грудных ганглиев (от T6 до T11) может быть методом лечения ОСН.



С.Н. Кожухов

Это было пилотное исследование, в которое включили всего 7 пациентов, и только у 5 – проведены инвазивные вмешательства. Тем не менее исследование продемонстрировало безопасность процедуры, улучшение гемодинамики и симптомов ОСН, снижение уровня биомаркеров, в том числе NT-proBNP.

## TARGET Study

Проспективное исследование для оценки лечения пациентов с ОСН, с использованием системы RenalGuard.

Новая методика основана на использовании устройства для внутривенного дозирования диуретиков, которая автоматически определяет дозу с целью избежания агрессивного диуреза у пациентов с ОСН.

Устройство первоначально разрабатывалось для минимизации контраст-индуцированной нефропатии при ангиографии. Оно постоянно измеряет выход мочи и, таким образом, поддерживает заданный баланс.

В исследование включены 9 пациентов. Предварительные результаты показали безопасность метода. Также у пациентов отмечалось значительное улучшение симптоматики СН, при этом уровень сывороточного креатинина снизился на 10%, скорость клубочковой фильтрации существенно не изменилась (64 мл/мин при поступлении и 66 мл/мин после лечения), потеря веса – с 85 до 79 кг. Планируется следующий этап исследования.

На конгрессе прозвучал такой тезис: «От лекарств к устройствам и обратно...». Его следует понимать так, что на протяжении длительного времени (порядка 15 лет), ни одно КИ у пациентов с ОСН не привело к уменьшению кардиоваскулярной смертности или частоты регоспитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Это относится к рекомбинантному мозговому натрийуретическому гормону – неситриду (ASCEND-HF), копептиду (BACH study), толваптану (от EVEREST к TACTICS), ро-лофилину (PROTECT), использованию разных режимов введения фуросемида, инотропов...

Следующий этап был посвящен механическим устройствам. Вспомогательные приспособления для ЛЖ, ультра-фильтрация существенно продвинулись технически, но сопряжены со множеством осложнений, таких как кровотечения, тромбозы, включая инсульт, нарушения ритма, инфекции, и пока не нашли широкого применения в реальной клинической практике. Научные исследования в этом направлении продолжают разрабатываться, что подтверждается докладами, которые были сделаны на этом конгрессе.

Учитывая то количество исследований, которые запланированы или уже проводятся, можно смело сказать, что наступила новая эра исследований лекарственных средств у пациентов с ОСН.

Тестируются новые молекулы, такие как омекамтив мекарбил, цинацигуат, нитроксил, карперитид (предсердный натрийуретический пептид) и многие другие.

Еще одно важное направление, которое стремительно развивается, – это биомаркеры. И если вначале они тестировались для диагностики СН (тропонины, натрийуретические гормоны), то сейчас эти и множество новых биомаркеров (ST-2, Gal-3, GDF-15 и др.) изучают как метод оценки эффективности терапии у пациентов с ОСН. Последние разработки ведутся в отношении альдостерон-управляемой терапии, копептин-управляемой терапии, их комбинации и ряда других биомаркеров.

В заключение стоит сказать, что, несмотря на отсутствие существенного «прорыва» в лечении пациентов с ОСН, в распоряжении врачей есть надежный инструмент – рекомендации Европейского общества кардиологов, на основе которых Ассоциацией кардиологов Украины разработаны Национальные рекомендации по лечению пациентов с ОСН.

И самый важный тезис, который должен извлечь каждый практикующий врач: самое эффективное лечение ОСН – это профилактика, то есть лечение ХСН в соответствии с современными рекомендациями, с достижением целевых доз препаратов, с модификацией образа жизни, с использованием всех принципов вторичной профилактики.



# Антитромботическая терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий: упрощая схему, улучшаем исходы

По материалам VIII Научно-практической конференции Ассоциации аритмологов Украины (17-18 мая, г. Киев)

**Фибрилляция предсердий (ФП) – самая распространенная аритмия, которая редко возникает в здоровом сердце. Одной из наиболее частых фоновых патологий является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Президент Ассоциации аритмологов Украины, руководитель отдела аритмий сердца ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев прокомментировал возможности применения перорального антикоагулянта ривароксабана (Ксарелто) у пациентов с коморбидностью ФП и ИБС.**

По данным разных авторов, от 20 до 45% пациентов с ФП имеют ИБС. В классическом Фремингемском исследовании ИБС в 2,2 раза увеличивала риск развития постоянной формы ФП. В свою очередь, как показало исследование REGARDS, наличие ФП ассоциируется с повышением риска развития инфаркта миокарда (ИМ) на 96%.

Большинству пациентов с ФП показано назначение перорального антикоагулянта для длительного (постоянного) приема с целью профилактики кардиоэмболического инсульта. Три инновационных витамина-К-независимых пероральных антикоагулянта (НОАК) зарегистрированы в Украине с соответствующими показаниями. Ривароксабан (Ксарелто) выгодно отличается в этом классе богатством доказательной базы в различных группах пациентов. В частности, получены данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов относительно эффективности и безопасности Ксарелто у пациентов с ФП и ИБС, в том числе перенесших коронарные вмешательства. Эти данные демонстрируют не только высокую эффективность ривароксабана в профилактике инсульта, но и его влияние на коронарные события и другие сердечно-сосудистые (СС) исходы.

17% участников основного исследования препарата Ксарелто ROCKET-AF в профилактике инсульта при ФП имели в анамнезе ИМ. Результаты эффективности и безопасности у этих пациентов соотносились с общими результатами ROCKET-AF: на фоне приема ривароксабана по сравнению с антагонистом витамина К (АВК) варфарином достигалось снижение частоты комбинированной точки «СС смертность, ИМ или нестабильная стенокардия» на 14%, а различия оказались на грани статистической достоверности ( $p=0,051$ ) (K.W. Mahaffey et al., 2014).

По результатам метаанализа исследований ривароксабана по разным показаниям (в дозах от 2,5 до 20 мг), сделаны следующие выводы: риск всех СС событий на фоне приема ривароксабана снижается на 22%, ИМ – на 19%, СС смертность – на 16%; все результаты статистически достоверны (K.-H. Mak. BMJ Open, 2012; 2: e 001592).

С учетом частоты коморбидности ФП и ИБС от 5 до 15% пациентов с ФП необходимо будет проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием в связи с острым коронарным синдромом. После этой процедуры

всем пациентам показана двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) на длительный срок для профилактики тромбоза стента. В то же время согласно современным рекомендациям они продолжают нуждаться в антикоагулянтной защите от инсульта. Тройная антитромботическая терапия пероральным антикоагулянтом и двумя антиагрегантами, рекомендуемая пациентам с ФП после ЧКВ на срок от 1 до 6 мес (в зависимости от соотношения риск тромбоза / риск кровотечения), долгое время вызвала много вопросов. Кроме того, многие факторы риска тромбоза являются одновременно факторами риска кровотечений. Поэтому у таких больных очень трудно обеспечить баланс эффективности тромбопрофилактики и безопасности. В связи с этим вызывает интерес возможность упрощения схемы тромбопрофилактики посредством использования НОАК.

PIONEER-AF PCI – первое открытое рандомизированное исследование, проведенное для оценки профиля безопасности двух схем применения ривароксабана в комбинации с антиагрегантами по сравнению с тройной схемой варфарин + ДАТ после ЧКВ у пациентов с неклапанной ФП. В исследование включали пациентов с пароксизмальной, персистирующей или постоянной ФП, перенесших плановое или экстренное ЧКВ со стентированием, со значениями Международного нормализованного отношения (МНО)  $\leq 2,5$  на момент рандомизации.

2124 участника распределили в три группы:

1) ривароксабан 15 мг/сут + один антиагрегант (ингибитор P2Y<sub>12</sub> – клопидогрель или тикагрелор на выбор врача);

2) ривароксабан 2,5 мг/сут + ДАТ (ацетилсалициловая кислота (АСК) + ингибитор P2Y<sub>12</sub>) в течение 1 или 6 мес в соответствии с действующими рекомендациями (длительность была предопределена исследователем до рандомизации в зависимости от индивидуального соотношения риск тромбоза / риск кровотечения), затем переход на ривароксабан 15 мг/сут + АСК;

3) АВК с поддержанием МНО 2,0-3,0 + ДАТ в течение 1 или 6 мес, затем переход на АВК + АСК.

Общая длительность терапии во всех группах составляла 12 мес.

В результате при использовании трех стратегий получена сопоставимая эффективность тромбопрофилактики с частотой комбинированной точки «СС смерть, ИМ или инсульт» 6,5; 5,6 и 6,0% соответственно в группах 1, 2 и 3.

Но при этом схемы с ривароксабаном обеспечивали достоверное снижение риска клинически значимых кровотечений по критериям TIMI: на 41% в группе 1 по сравнению с группой 3 ( $p<0,001$ ) и на 37% в группе 2 по сравнению с группой 3 ( $p<0,001$ ).

Кроме того, схема терапии с Ксарелто и одним антиагрегантом достоверно снижала риск смерти от любых причин и повторных госпитализаций по сравнению со стандартом терапии – АВК + ДАТ: первую повторную госпитализацию в связи с СС событием регистрировали на 32% реже ( $p<0,001$ ), в связи с кровотечением – на 39% реже ( $p=0,012$ ), комбинированный исход «первая повторная госпитализация или смерть от любой причины» – на 21% реже ( $p=0,008$ ) (C.M. Gibson et al., 2016).

По результатам исследования PIONEER-AF PCI внесены изменения в инструкцию по применению Ксарелто. Так, пациентам с ФП, которые перенесли ЧКВ, показано применение Ксарелто в дозе 15 мг 1 р/сут. Если пациент до ЧКВ принимал этот препарат в дозе 20 мг, то в последующие 12 мес у него можно применять упрощенную схему тромбопрофилактики со сниженной дозой Ксарелто: 15 мг + один антиагрегант, а по прошествии года – вернуться к монотерапии ривароксабаном в стандартной дозе 20 мг/сут, но при условии сохранной функции почек (с показателем клиренса креатинина (КК)  $>50$  мл/мин). Во всех случаях дозу ривароксабана следует подбирать в соответствии с КК. При КК от 15 до 49 мл/мин ривароксабан следует применять в дозе 15 мг/сут. У пациентов с ФП и ИБС после ЧКВ при КК 30-49 мл/мин ривароксабан следует применять в течение года в комбинации с антиагрегантом в дозе 10 мг/сут. Особенно следует отметить взвешенный выбор доз Ксарелто, изучавшихся в исследовании. В исследовании ROCKET AF у пациентов с неклапанной ФП дозы Ксарелто 20 и 15 мг (последняя применялась у пациентов с КК 30-49 мл/мин) показали большую эффективность в профилактике инсульта и системной эмболии по сравнению с варфарином в период применения при сопоставимом геморрагическом риске. Взвешивая соответствующее потенциальное повышение риска кровотечений при добавлении антиагреганта, доза Ксарелто 15 мг была избрана для исследования в комбинации с одним антиагрегантным препаратом в PIONEER-AF PCI. Эффективность



О.С. Сычев

комбинации антикоагулянта с антитромботической терапией после ЧКВ у пациентов с ФП не вызывает сомнений, поэтому демонстрация достоверности в отношении эффективности не являлась первоочередной задачей, а доза Ксарелто 15 мг была рекомендована экспертами Европейского общества кардиологов еще задолго до получения результатов исследования. Именно доза Ксарелто 15 мг наиболее часто применялась врачами в реальной клинической практике для ведения пациентов с ФП, требующих дополнительной антитромботической терапии. Впоследствии в исследовании PIONEER-AF PCI была доказана правильность выбора дозировки, а доза 15 мг 1 р/сут утверждена регуляторными органами многих стран для применения у этой категории пациентов.

## Выводы

- Как минимум каждый третий пациент с ФП имеет ИБС.
- Особое внимание нужно уделять пациентам с ФП, которые проходят процедуру ЧКВ: у них повышается риск как ишемических событий, так и кровотечений.
- Назначение Ксарелто пациентам с неклапанной ФП после ЧКВ вместо варфарина позволит значительно снизить риск кровотечений, повторных госпитализаций и риск смерти от любых причин.
- Ксарелто – единственный НОАК в Украине, у которого, по результатам проведенного РКИ, информация о возможности применения у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ, указана в инструкции по медицинскому применению.

Подготовил Дмитрий Молчанов



## Оголошення для тебе!

### ЯКЩО

- ти прагнеш зробити своє життя цікавішим, змістовнішим, насиченим подіями і сповненням нової якості
- ти радо спілкуєшся й охоче пишеш на різні теми
- ти лікар або ж невдовзі ним станеш

### це оголошення для тебе!

«Медична газета «Здоров'я України» пропонує творчим, грамотним і відповідальним людям з медичною освітою, досвідом роботи в медичній пресі (бажано), умінням логічно мислити і послідовно викладати свої думки роботу в штаті (для киян) або позаштатно – написання статей/оглядів/інтерв'ю.

Усіх охочих випробувати себе просимо телефонувати: +38(066)112 75 45

або надсилати резюме на електронну адресу: [n.ocheretyanaya@gmail.com](mailto:n.ocheretyanaya@gmail.com); [ocheretyanaya@health-ua.com](mailto:ocheretyanaya@health-ua.com)

Ми чекаємо тих, хто хоче долучитися до нашої дружної команди, шукає цікаву роботу з можливістю професійного зростання, гнучким графіком і приємною винагородою.



## Лікування складних порушень серцевого ритму

За матеріалами VIII Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України (17-18 травня, м. Київ)

**Порушення серцевого ритму значною мірою впливають на якість життя пацієнтів, їхню соціальну діяльність і психічний стан. Усвідомлення того, що в будь-який момент може виникнути відчуття серцебиття та страху смерті, дуже обмежує активність навіть молодих і працездатних пацієнтів. Думки про раптову потребу в невідкладній допомозі, побоювання не отримати своєчасно такої допомоги призводять до того, що пацієнти, які могли б вести повноцінне життя, відмовляються від нього. Тим часом у низці випадків можна вирішити проблему шляхом застосування стратегії «таблетка в кишені». Про переваги цієї стратегії, а також про те, які антиаритмічні препарати (ААП) можна при цьому застосовувати, йшлося в докладах провідних українських спеціалістів у галузі аритмології.**



Місце ААП ІС класу в лікуванні пацієнтів з ідіопатичними шлуночковими тахіаритміями (ШТ) і фібриляцією передсердь (ФП) без структурних уражень серця розглянула старший науковий співробітник

відділу аритмій серця ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. Н.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Олена Миколаївна Романова.

Лектор зазначила, що термін «ідіопатична ШТ» є неспецифічним і об'єднує гетерогенну групу аритмій, які виникають у пацієнтів без органічних уражень серця та мають різні механізми: re-entry, тригерна активність, катехоламінергічний автоматизм. Важливо розуміти, що термін «без органічного ураження серця» означає відсутність в анамнезі Q-інфаркту міокарда (ІМ) та гіпертрофічної/дилатативної кардіоміопатії, нормальну фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ >45%), відсутність застійної чи прогресуючої

серцевої недостатності (СН) (або стадія СН не вище ніж ІА), а також відсутність вроджених або ревматичних вад серця та вираженої гіпертрофії ЛШ.

О.М. Романова розглянула класифікацію ідіопатичної ШТ, яка ґрунтується на особливостях клінічних проявів (нестійка чи стійка), провокувальних чинників (навантаження, алкоголь), ділянки походження (лівий або правий шлуночок), відповіді на ААП.

Підходи до ведення пацієнтів з ідіопатичною ШТ залежать від перелічених чинників та від того, чи спричиняє аритмія негативний вплив на гемодинаміку, як саме її переносить пацієнт і наскільки погіршується якість його життя. Відповідно до Керівних принципів Європейського товариства кардіологів (ЄТК) із ведення пацієнтів із ШТ і профілактики раптової серцевої смерті (2015), лікування ідіопатичної ШТ включає інвазивні втручання (абляцію) та застосування ААП. Їхня роль неоднакова при різних варіантах аритмії. Зокрема, при ідіопатичній тахікардії з виносного тракту правого шлуночка оптимальною тактикою

лікування є абляція, й лише за неефективності втручання рекомендовано починати прийом ААП. При ідіопатичній тахікардії з виносного тракту ЛШ абляцію можна розглядати лише після неефективної терапії принаймні одним з ААП ІС класу.

Катетерна абляція передусім рекомендована симптомним пацієнтам із лівошлуночковою ідіопатичною ШТ. Якщо вона не доступна, рекомендується терапія β-блокаторами, верапамілом або ААП ІС класу.

У пацієнтів із реципрокними тахікардіями з ніжок пучка Гіса застосовують абляцію та пропafenон/флекаїнід.

При ШТ, пов'язаних із порушенням іонних струмів (каналопатіями), а також при синдромі Бругада, синдромах укороченого та подовженого інтервалу QT доцільною є імплантація кардіовертера-дефібрилятора. При каналопатіях і синдромі Бругада може бути розглянутий хінідин; при синдромі подовженого інтервалу QT – β-блокатори, препарати магнію; при синдромі укороченого інтервалу QT – ААП ІС класу.

При катехоламінергічних ШТ доцільним вважається призначення β-блокаторів: надолол (1-2,5 мг/кг/добу), пропранолол (2-4 мг/кг/добу) разом із флекаїнідом, а також селективна симпатична денервація, в деяких випадках слід розглянути імплантацію кардіовертера-дефібрилятора.

Лектор також приділила увагу підходам до лікування ФП і зауважила, що у випадках, коли напади аритмії пов'язані з підвищенням активності симпатичної системи, препаратами першої лінії є β-адреноблокатори. За неефективності β-блокаторів їх замінюють на пропafenон, що має β-блокуючі властивості, або соталол (P. Kirchhof et al., 2016).

Пропafenон перорально в дозі 450-600 мг використовують у разі фармакологічної конверсії ритму в пацієнтів із пароксизмами ФП. Важливо пам'ятати, що пропafenон, як і інші ААП ІС класу, не можна застосовувати в пацієнтів із виразними органічними ураженнями серця.

Як відомо, пропafenон (450-600 мг) може доволі безпечно й ефективно прийматися пацієнтом в амбулаторних умовах.

Цей підхід, що дістав назву «таблетка в кишені» (англ. «pill-in-the-pocket»), використовується в пацієнтів із вираженою симптоматикою та нечастими (від 1 р/міс до 1 р/рік) епізодами ФП. До інших умов належать:

- тривалість епізоду ФП <48 год;
- частота нападів – до 12 випадків на рік;
- частота серцевих скорочень (ЧСС) >70 уд/хв;
- систолічний артеріальний тиск (АТ) >100 мм рт. ст.;
- добра переносимість ФП (без задишки та запаморочень).

Не слід застосовувати стратегію «таблетка в кишені» в пацієнтів із QRS

>120 мс, PQ >120 мс, при тривалих епізодах ФП в анамнезі (понад 7 діб), за наявності хронічної СН (або ФВ <40%), при ЧСС у спокої <50 уд/хв, синоаурикулярних блокадах і атріовентрикулярній (АВ) блокаді 1-2 ступеня, а також за наявності тромбоемболій в анамнезі (P. Alboni et al., 2006).

О.М. Романова акцентувала увагу на таких перевагах підходу «таблетка в кишені»:

- висока ефективність у відновленні синусового ритму (56-83%);
- швидке відновлення ритму після прийому пропafenону;
- низький ризик тяжких побічних реакцій;
- відсутність потреби в госпіталізації, що дає змогу значно зменшити витрати на медичне обслуговування;
- підвищення якості життя пацієнта.

Абсолютними протипоказаннями до застосування цієї стратегії є дисфункція синоатріального чи АВ-вузла, блокада ніжок пучка Гіса, подовження інтервалу QT, синдром Бругада, гострий коронарний синдром, декомпенсована хронічна СН. До відносних протипоказань можна віднести хронічне обструктивне захворювання легень і бронхіальну астму.

Лектор ознайомила слухачів із результатами клінічного дослідження, що проводилося з метою оцінювання ефективності та безпеки пропafenону (Пропанорму) в пацієнтів із ФП на базі ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. Н.Д. Стражеска» НАМН України».

У дослідженні було включено 82 пацієнти без виразних структурних змін міокарда, середній вік становив 56±1,2 року, при цьому ішемічна хвороба серця (ІХС) була діагностована в 68% хворих, артеріальна гіпертензія – в 79%, СН (стадія не більш ніж І) – у 85%.

Дослідження проводили за такою схемою: при пароксизмі ФП оцінювали критерії включення в дослідження та призначали Пропанорм у дозі 300 мг перорально. У разі відновлення синусового ритму лікування припиняли. Якщо після оцінки ритму спостерігалася ФП, призначався Пропанорм 150 мг перорально з наступною оцінкою ритму та призначенням чергової дози Пропанорму 150 мг.

Зазначена схема призвела до відновлення синусового ритму у 86% пацієнтів, при цьому середній час відновлення становив 240±35 хв. Зокрема, протягом 1-ї години ритм відновлювався в 54% пацієнтів, протягом 2-ї години – в 60%, 8-ї – в 72%, 12-ї – у 80%, 24-ї – у 86%.

У цілому Пропанорм продемонстрував добру переносимість. Зокрема, частота побічних ефектів становила: АВ-блокади 1 та 2 ступеня – 1,5%, порушення внутрішньошлуночкової провідності – 1,7%, диспептичні явища – 1%, зниження АТ до рівня <100/70 мм рт. ст. – 9%. При цьому зазначені ефекти не потребували відміни препарату.

Отримані результати дали змогу дійти висновку, що пропafenон (Пропанорм) перорально в навантажувальній дозі 600 мг (за запропонованою схемою) є ефективним (86%) і безпечним засобом відновлення синусового ритму в пацієнтів із ФП без виразних структурних змін серця.

**ПРОПАНОРМ®**  
пропafenону гідрохлорид

Антиаритмічний препарат Іс класу з помірною бета-симпатолітичною активністю<sup>1</sup>

Показаний для відновлення та збереження синусового ритму при фібриляції передсердь<sup>2</sup>

Можливість купірування епізоду фібриляції передсердь в амбулаторних умовах - підхід "таблетка в кишені"<sup>1,2</sup>

**Пропанорм®**  
Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою. Склад. Діюча речовина: пропafenону гідрохлорид; 150 мг або 300 мг. Фармакотерапевтична група. Препарати для лікування захворювань серця: Антиаритмічні препарати Іс класу. Код АТХ: C01B C03. Показання. Профілактика та лікування вентрикулярних аритмій, пароксизмальних суправентрикулярних тахікардій, вживання пароксизмальну форму тріпотіння/фібриляції передсердь та пароксизмальних кругових тахікардій із залученням АВ-вузла або додаткових провідних шляхів, при неефективності стандартної терапії або протипоказаннях для її проведення. Протипоказання. Гіперчутливість до пропafenону або до будь-якого іншого компонента препарату; виявлений синдром Бругада; випадок інфаркту міокарда за останні 3 місяці; значне органічне захворювання серця, такі як: неконтрольована хронічна серцева недостатність (фракція викиду лівого шлуночка < 35%), кардіогенний шок (якщо він не спричинений аритмією); тяжка симптоматична брадикардія; неконтрольовані електролітні порушення (наприклад, порушення метаболізму калію); також обструктивне захворювання легень, тяжка артеріальна гіпертензія, дисфункція синусового вузла, порушення передсердної провідності, АВ-блокада II ступеня або вище, блокада пучка Гіса або дистальна блокада при відсутності штучного водія ритму, одночасне застосування з ритмизатором; міастенія гравіс; тяжка печінкова недостатність. Категорія вилуску. За рецептом. Інформація наведена скорочено. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу ознайомтеся, будь-ласка, з інструкцією. Наказ МОЗ України №247 від 09.03.2017, Р.П. № UA/5421/01/01, UA/5421/01/02.

<sup>1</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Пропанорм®.  
<sup>2</sup> Інформаційний клінічний протокол первинної, вторинної (слідуючої) та третинної (адаптивної/реабілітаційної) медичної допомоги. "Фібриляція передсердь". Наказ МОЗ України № 597 від 15.08.2018.

Виробник: про. мед. пр. ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. Н.Д. Стражеска» НАМН України, Україна, м. Київ, вул. Печерська, 49/1, 01601 Київ.  
Імпорт: О.П.П. «П.М.Д.С. Прага а.с.»

PRO.MED.CS  
Praha a.s.





Докладніше про проблему ФП, механізм дії пропафенону й аспекти ефективності та безпеки його застосування при порушеннях ритму серця розповів **завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2 Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава), доктор медичних наук, професор Іван Петрович Катеренчук.**

За прогнозом, кількість пацієнтів із ФП до 2050 року зросте майже втричі, отже, й проблема терапії рік у рік набуватиме дедалі більшої актуальності (I. Savellieva, 2011). Щороку в літературі з'являються нові пропозиції та дані щодо оптимізації підходів і схем лікування ФП, однак це питання й досі залишається відкритим.

Найчастішими кардіальними предикторами ФП є СН, ІМ, клапанна хвороба серця, поширеність яких серед чоловіків становить 20%, серед жінок — 31%, при цьому 80% чоловіків і майже 70% жінок не мають виразних структурних змін міокарда.

Лектор зазначив, що згідно із сучасними рекомендаціями золотим стандартом лікування аритмій є аміодарон, проте слід чітко усвідомлювати, що його мають отримувати переважно хворі з органічними ураженнями серця (ФВ <35%, гіпертрофія ЛШ >14 мм). Також варто пам'ятати, що призначення аміодарону може бути обмеженим у певних груп пацієнтів (наприклад, із патологією щитоподібної залози). Аміодарон зумовлює фотосенсибілізацію, що обмежує його призначення в сонячні сезони пацієнтам із групи підвищеного ризику. До того ж він починає діяти через 2-3 дні, що унеможлиблює купірування ФП в амбулаторних умовах.

До засобів першої лінії лікування ФП за відсутності органічного ураження серця належать ААП класу ІС. З цієї групи найчастіше використовують пропафенон у дозі 150 мг 3 р/добу, етакізін 25-50 мг 3-4 р/добу й алапінін 25 мг 3-4 р/добу, хоча алапінін та етакізін не вивчалися у великих рандомізованих дослідженнях. Слід зазначити, що перенесений ІМ та вади серця не є протипоказаннями до призначення пропафенону, якщо не призводять до вищевказаних змін (ФВ <35%, гіпертрофія ЛШ >14 мм).

При цьому варто зауважити, що пропафенон є єдиним ААП ІС класу з  $\beta$ -адреноблокуючою активністю. Він відновлює синусовий ритм завдяки блокаді натрієвих каналів (пригнічення ге-ентрі — механізму розвитку ФП і тріпотіння передсердь, ТП), а також прямий мембраностабілізуючий дії на кардіоміоцити.

Пропафенон перешкоджає виникненню рецидиву аритмії, оскільки він уповільнює проходження імпульсу в синоатріальному вузлі, передсердях, АВ-вузлі та волокнах Пуркін'є. Препарат пригнічує проведення додатковими шляхами в ретроградному й антеградному напрямках, а також підвищує поріг збудження шлуночків.

До переваг пропафенону слід віднести короткий період напіввиведення, завдяки чому легко керувати ефектом. Препарат починає діяти через 1 год, при цьому максимальний ефект досягається через 2-3 год.

Слід зазначити, що терапія пропафеноном ефективна в 92% пацієнтів при купіруванні ФП (I.D. Dukes, E.M. Vaughan-Williams, 1984). Відновлення синусового ритму на тлі прийому пропафенону протягом 24 год спостерігається у 83% пацієнтів (G. Boriani et al., 1997).

Показаннями до застосування пропафенону (Пропанорму) є шлуночкові аритмії, пароксизмальні надшлуночкові тахіаритмії, пароксизмальні надшлуночкові тахікардії типу ге-ентрі із залученням АВ-вузла чи додаткових шляхів проведення, коли інша терапія неефективна чи протипоказана.

Як уже було зазначено, пропафенон є препаратом, що рекомендований ЄТК для самостійного застосування в амбулаторних умовах. Таблетована форма пропафенону (Пропанорму) дає можливість надійно та швидко усувати ФП і підтримувати ритм за межами стаціонару.

Позасерцеві побічні ефекти при терапії пропафеноном трапляються в 6 разів рідше, ніж при терапії аміодароном (G. Kochiadakis et al., 2004).

Пропанорм добре переноситься: частота побічних ефектів є незначною. Зокрема, частота розвитку запаморочення становить 11,9%, нудоти/блювання — 10%, порушення смакових відчуттів — 7,8%, підсилення аритмії — 5,3%, відміна через побічні ефекти — 4,1% (Ravid et al., 1987; G. Boraini et al., 1997; A. Sarucci et al., 1999).

**Отже, пропафенон (Пропанорм) забезпечує швидке відновлення синусового ритму, тривалий захист від повторних випадків аритмії та добру переносимість терапії.**



Використанню пропафенону у хворих після інвазивних втручань із приводу порушень ритму серця присвятив доповідь **Сергій Володимирович Лизогуб (ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. Н.Д. Стражеска» НАМН України»).**

Доповідач зауважив, що в рекомендаціях Американської колегії кардіологів, Американської асоціації серця та Товариства ритму серця (ACC/AHA/HRS, 2015) з лікування дорослих пацієнтів із суправентрикулярними тахікардіями пропафенон має рівень доказовості ІІв при ТП. При АВ-ге-ентрі-тахікардії з додатковими шляхами проведення клас рекомендацій є більшим — Іа, й саме при додаткових шляхах проведення пропафенон може застосовуватися до того моменту, як пацієнту буде проведено катетерну абляцію.

У нових рекомендаціях ЄТК із ведення пацієнтів із ФП пропафенон рекомендований як для відновлення ритму, так і для довгострокового прийому з метою профілактики пароксизмів (P. Kirchhof et al., 2016) (рис. 1, 2).

Не є таємницею той факт, що для українських пацієнтів катетерне лікування не завжди доступне, тому пропафенон може застосовуватися в цих випадках як для профілактики пароксизмів, так і для відновлення серцевого ритму.

Алгоритм вибору препарату для медикаментозної кардіоверсії ФП є таким:

— якщо пароксизм триває менш як 7 діб, за відсутності вираженої органічної патології серця застосовують пропафенон;

— якщо пароксизм ФП триває більш як 7 діб та/або є виражена органічна патологія серця, слід призначати аміодарон.

Пропафенон є одним із найбільш досліджених препаратів, що використовують як «таблетку в кишені». Для відновлення ритму призначають пропафенон у дозі 600 мг до середини: 300 мг — початково, 150 мг — через 1 год і 150 мг — ще через 1 год. Вперше «таблетку в кишені» застосовують у стаціонарних умовах під контролем лікаря-кардіолога, й тільки після цього пацієнт може використовувати пропафенон самостійно в амбулаторних умовах.

Лектор зазначив, що застосування підходу «таблетка в кишені» є особливо доцільним у пацієнтів із порушеннями серцевого ритму, яким імплантовано кардіостимулятор.

Більшість протипоказань пов'язані з брадикардією. Але на тлі роботи кардіостимулятора можна не зважати на синдром слабкості синусового вузла, АВ-блокаду та виникнення синусової брадикардії.

Пацієнти, котрі мають синусову брадикардію та пароксизми ФП, потребують імплантації двокамерної системи DDDR, яка насамперед захистить їх від синкопальних станів і не обмежуватиме призначення антиаритмічної терапії.

З іншого боку, штучні водії ритму здійснюють моніторинг серцевого ритму та можуть надати всю необхідну інформацію щодо ефективності антиаритмічних засобів. Можна призначити  $\beta$ -блокатори, ААП І класу (пропафенон, соталол, етакізін) та ААП ІІІ класу (аміодарон). Але власний досвід свідчить про те, що саме пропафенон має властивості, які допомагають вдало комбінувати терапію штучним водієм ритму серця з терапією ААП. Штучний водій ритму серця не дає зменшуватися ЧСС нижче за ту, що було встановлено, тоді як пропафенон не дає ритму «зриватися» на ФП і запобігає виникненню тахісistolії. Європейські настанови при призначенні пропафенону вимагають спостерігати за шириною інтервалу QRS і збільшенням ступеня АВ-блокади, виникненням ТП. Натомість штучний водій ритму серця запобігає більшості цих проявів. У свою чергу, «таблетка в кишені» для припинення рідкісних пароксизмів є саме тією терапією, якою користуються більшість пацієнтів ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. Н.Д. Стражеска», що мали до імплантації синусову брадикардію.

На думку доповідача, важливим аспектом є запобігання брадикардії шляхом програмування кардіостимулятора на частоту імпульсів не менш як 60 уд/хв. При цьому комбінація з пропафеноном є ефективною в більшості хворих.

**На підставі світових наукових даних і власного досвіду клінічного застосування пропафенону (Пропанорму), лектор зробив такі висновки:**

— пропафенон демонструє високу ефективність при відновленні пароксизмів ФП;

— пропафенон забезпечує відновлення синусового ритму протягом 2 год у 94% пацієнтів (зокрема, можливість самостійного відновлення ритму);

— стратегія «таблетка в кишені» із застосуванням пропафенону є зручною та безпечною.

Підготувала **Олександра Демецька**

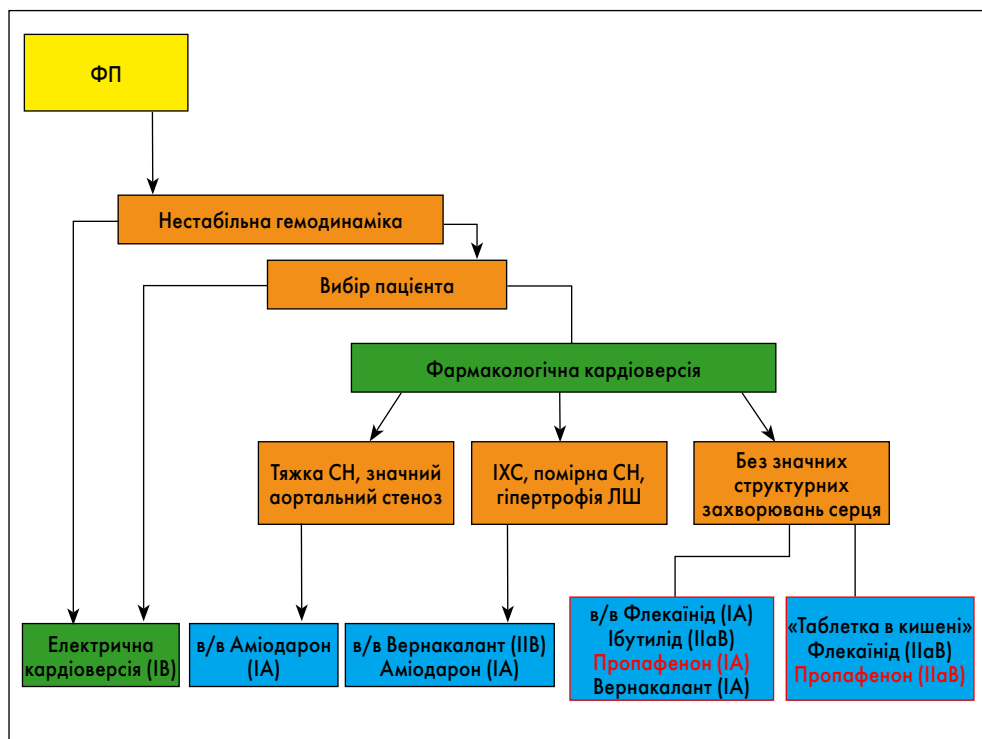


Рис. 1. Відновлення ритму при нетривалому пароксизмі ФП

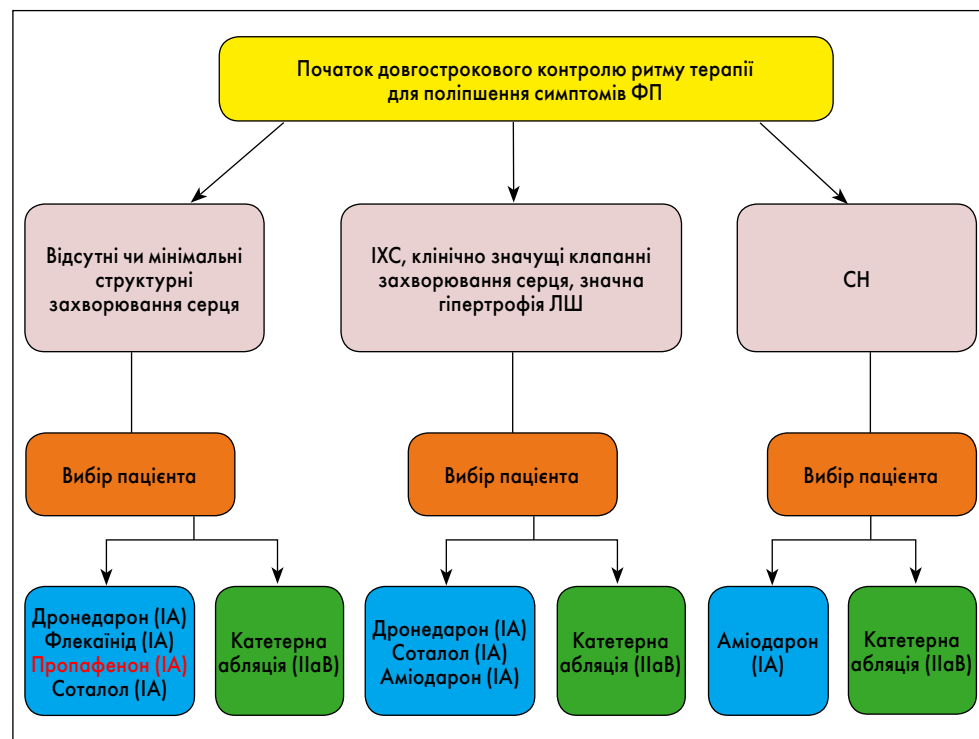


Рис. 2. Довгостроковий контроль ритму з метою профілактики ФП





## Показання:

- Надшлуночкова тахіаритмія (включаючи миготливу аритмію і тріпотіння передсердь)
- Періопераційна тахіаритмія й артеріальна гіпертензія

## Круїз-контроль ЧСС

Селективний  $\beta_1$ -адrenoблокатор  
ультракороткої дії

Air bag



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Бібллок.  
Склад: діюча речовина: есмололу гідрохлорид, 1 мл містить есмололу гідрохлориду 10 мг; допоміжні речовини: натрію ацетат, тригідрат, кислота оцтова льодяна, натрію хлорид, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева концентрована, вода для ін'єкцій. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина, безбарвна або світло-жовтого кольору. Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори бета-адренорецепторів. Код АТХ C07A B09. Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Есмололу гідрохлорид – це бета-селективний блокатор адренергічних рецепторів без значної внутрішньої симпатоміметичної чи мембраностабілізувальної активності. Препарат БІБЛОК® має гемодинамічні та електрофізіологічні властивості бета-блокаторів: зниження частоти серцевих скорочень під час відпочинку та фізичних вправ; збільшення часу відновлення синоатріального вузла; затримка атріовентрикулярної провідності; пролонгація АВ-інтервалу при нормальному синусовому ритмі і під час стимуляції передсердь без затримки в тканині Гіса-Пуркінє; продовження часу PQ. Індукція АВ-блокади II ступеня; пролонгація функціонального рефрактерного періоду передсердь і шлуночків, негативний інотропний ефект зі зниженням фракції викиду; зниження артеріального тиску. Показання. Надшлуночкова тахіаритмія, включаючи мерехтливу аритмію, тріпотіння передсердь і синусову тахікардію. Тахікардія і артеріальна гіпертензія у періопераційний період. Протипоказання. Тяжка синусова брадикардія; синдром дисфункції синусового вузла; порушення атріовентрикулярної і синдаурикулярної провідності; АВ-блокада 2-го або 3-го ступеня; кардіогенний шок; тяжка гіпотензія; декомпенсована серцева недостатність; дитячий вік (до 18 років); годування груддю; гіперчутливість. Побічні реакції. Реакції гіперчутливості; анорексія; депресія; тривожність; запаморочення; сонливість; головний біль; гіпотензія; брадикардія; атріовентрикулярна блокада; підвищення тиску в легеневій артерії; серцева недостатність; шлуночкові екстрасистолі; вузловий ритм; стенокардія; периферична ішемія; припливи; біль у грудях; нудота; блювання; пітливість; астенія; реакції у місці ін'єкції та інфузії; гіпергідроз. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник ТОВ «Юрія-Фарм». РП МОЗ України UA/16313/01/01 від 28.09.2017 до 28.09.2022. Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Для розміщення у спеціалізованих виданнях та розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику. Повна інформація, у тому числі і можливі побічні ефекти міститься в інструкції для медичного застосування.



# Контроль частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий: место бета-блокаторов

По материалам VIII Научно-практической конференции Ассоциации аритмологов Украины (17-18 мая, г. Киев)

**Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее частое нарушение сердечного ритма, с которым приходится сталкиваться врачам, оказывающим неотложную медицинскую помощь кардиологическим больным. Важнейшей задачей при этом является эффективный контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ритма.**



О резервах терапии ФП, в частности о месте бета-блокаторов в длительном контроле ЧСС и в неотложной помощи при пароксизмах ФП, рассказал **сопредседатель Ассоциации аритмологов Украины, заведующий отделом аритмий сердца ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев.**

ФП – самое распространенное нарушение ритма сердца, характеризующееся некоординированной электрической активностью предсердий с последующим ухудшением их сократительной функции. ФП увеличивает риск развития инсульта и других тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности, дисфункции левого желудочка и ассоциирована с повышением частоты госпитализаций, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физических нагрузок.

Учитывая широкий спектр негативных последствий, ФП рассматривают как потенциально опасную аритмию: уровень смертности у больных с ФП превышает таковой в общей популяции в 2 раза, независимо от наличия других известных предикторов смерти.

По данным популяционного исследования, проведенного сотрудниками ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» (2007), установлено, что распространенность ФП / трепетания предсердий (ТП) среди городского населения составляет 2,4%. ФП – хроническое прогрессирующее заболевание, при котором происходит постепенная эволюция от пароксизмальной (обычно проходит самостоятельно в течение 48 ч) до персистирующей (самостоятельно не проходит или необходима электрическая или медикаментозная кардиоверсия), длительной персистирующей (сохраняется более 1 года) и в конечном итоге постоянной формы ФП. Впервые выявленная пароксизмальная ФП часто купируется спонтанно, но затем может рецидивировать (примерно у половины больных – в течение 1 мес), причем частота и длительность пароксизмов со временем увеличиваются.

Выделяют пять основных целей лечения больных с ФП: профилактика тромбоэмболий, купирование симптомов, оптимальное лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, контроль ЧСС и контроль ритма сердца.

Профессор О. С. Сычев остановился на проблеме контроля ЧСС и роли бета-блокаторов в долгосрочном контроле этого показателя и в неотложной помощи.

Как известно, основные эффекты бета-блокаторов реализуются блокадой  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов.  $\beta_1$ -адренорецепторы доминируют в структурах сердца, поэтому препараты, которые связываются с ними, не блокируя  $\beta_2$ -адренорецепторы, называют кардиоселективными. Они препятствуют действию на адренорецепторы норадреналина, адреналина, снижают

активность аденилатциклазы, что, в свою очередь, приводит к уменьшению синтеза циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и угнетению поступления ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоциты. Таким образом реализуются основные эффекты  $\beta_1$ -адренорецепторов: уменьшается сила и частота сердечных сокращений; подавляется проводимость; уменьшается автоматизм. Эти эффекты снижают потребность миокарда в кислороде, а также обеспечивают антиаритмическое действие. Блокада  $\beta_1$ -адренорецепторов в клетках юктагломмерулярного аппарата почек ведет к уменьшению содержания  $\text{Ca}^{2+}$ , угнетению секреции ренина и, соответственно, уменьшению образования ангиотензина II, что обуславливает антигипертензивный эффект бета-блокаторов. Согласно результатам крупных рандомизированных многоцентровых исследований бета-блокаторы достоверно снижают риск внезапной сердечной смерти.

В консенсусном руководстве Европейского общества кардиологов (ESC), Американской коллегии кардиологов (ACC) и Американского общества сердца (AHA) 2006 г. даны рекомендации по выбору оптимального препарата для длительного контроля частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) при ФП в зависимости от основного заболевания или сопутствующих синдромов (табл.). Очевидно, что бета-блокаторы являются препаратами выбора во многих клинических ситуациях.

При сохранении симптомов, особенно если они связаны с высокой частотой или нерегулярностью желудочкового ритма, целесообразно обеспечить жесткий контроль ЧЖС. ЧСС следует снижать до тех пор, пока симптомы не исчезнут или существенно не уменьшатся, либо выяснится, что они преимущественно связаны с основным заболеванием, а не нарушением ритма.

Докладчик подчеркнул, что, помимо обеспечения длительного контроля ЧСС, при ведении пациентов с ФП существует еще одна важная задача: быстрое и безопасное влияние на этот показатель во время приступа, поскольку высокая ЧЖС на фоне пароксизма ФП приводит к развитию острой СН, острой ишемии миокарда, гипотензии, вплоть до аритмического шока. Распространенной практикой является применение парентеральных бета-блокаторов в остром периоде ФП для контроля ЧЖС. При этом главное

требование к используемым препаратам состоит в том, чтобы их эффект был легко управляемым в разных клинических ситуациях.

С целью достижения быстрого и контролируемого ЧСС-снижающего эффекта в неотложной помощи при ФП применяют кардиоселективный бета-блокатор ультракороткого действия эсмолол (Библок).

Эсмолол начинает действовать быстро – через 1-2 мин после начала внутривенного введения, а период его полувыведения составляет всего 9 мин (для сравнения: у метопролола период полувыведения составляет до 3,5 ч, у пропранолола – до 2,5 ч). Уникальная фармакокинетика препарата дает возможность длительного капельного введения и индивидуального титрования его дозировок, а также обеспечивает быструю (в течение 20 мин) обратимость эффекта. Кардиоселективность и отсутствие внутренней симпатомиметической активности позволяют использовать эсмолол при наличии относительных противопоказаний к применению других бета-блокаторов.

Парентеральное применение эсмолола рекомендовано при суправентрикулярных тахикардиях для контроля ЧСС, замедления частоты ритма желудочков в остром периоде ФП и ТП для всех пациентов без наличия синдрома WPW, которым не противопоказано применение бета-адренорецепторов.

Эсмолол (Библок) выпускается в форме раствора с концентрацией 10 мг/мл.

## Схема введения эсмолола

**Шаг 1.** Введение нагрузочной дозы 500 мкг/кг/мин в течение 1 мин, затем введение поддерживающей дозы 50 мкг/кг/мин в течение 4 мин. При положительном результате: введение поддерживающей дозы 50 мкг/кг/мин.

**Шаг 2.** При необходимости в течение 5 мин: повторить введение с дозировкой 500 мкг/кг/мин в течение 1 мин. Повысить поддерживающую дозу до 100 мкг/кг/мин в течение 4 мин.

При положительном результате: введение поддерживающей дозы 100 мкг/кг/мин.

**Шаг 3.** При необходимости в течение 5 мин: повторить введение с дозировкой 500 мкг/кг/мин в течение 1 мин. Повысить поддерживающую дозу до 150 мкг/кг/мин в течение 4 мин.

При положительном результате: введение поддерживающей дозы 150 мкг/кг/мин.

**Таблица. Клинические аспекты выбора оптимального препарата для длительного контроля ЧЖС при ФП (ACC/AHA/ESC, 2006)**

Группы препаратов	Особо показаны	Нежелательны или противопоказаны
Сердечные гликозиды	СН (в комбинации с бета-адренорецепторами)	Гипертрофическая кардиомиопатия, синдром WPW
Бета-блокаторы	ИБС, артериальная гипертензия, СН (в комбинации с сердечными гликозидами)	Синдром WPW
Недигидропиридиновые антагонисты кальция	Артериальная гипертензия, ИБС	СН, синдром WPW
Соталол	Синдром WPW	В других случаях – препарат резерва
Амиодарон	Синдром WPW	В других случаях – препарат резерва

Примечания. СН – сердечная недостаточность; синдром WPW – синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

**Шаг 4.** При необходимости: повторить введение с дозировкой 500 мкг/кг/мин в течение 1 мин. Повысить поддерживающую дозу до 200 мкг/кг/мин и оставить на этом уровне.

В экстренных ситуациях для контроля тахикардии и/или гипертензии возможно болюсное применение эсмолола 80 мг в течение 15-30 с, а затем следует продолжить инфузию в дозе 150 мкг/кг/мин, при необходимости титруя до 300 мкг/кг/мин.

## Справка «ЗУ»

- Доступный парентеральный кардиоселективный бета-блокатор эсмолол обладает широкими терапевтическими возможностями у пациентов с ФП и другими различными неотложными кардиологическими состояниями. В руководстве по оказанию экстренной помощи Rosens Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice (2017) эсмолол рекомендован к применению на раннем догоспитальном этапе для контроля ЧСС и артериального давления у пациентов с острым коронарным синдромом, острой СН, диссекцией аорты, гипертоническим кризом, ишемическим инфарктом головного мозга, интрацеребральными гематомами. Эсмолол может использоваться у больных с синусовой тахикардией некомпенсаторного характера (R. Walls et al., 2017).

- Эсмолол часто используют для обеспечения контролируемой гипотонии и уменьшения кровопотери при микрохирургических, лапароскопических, челюстно-лицевых, ортопедических, нейрохирургических операциях; для предупреждения синдрома отмены пероральных бета-блокаторов длительного действия в периоперационном периоде и других ситуациях, когда продолжение их приема *per os* невозможно.

- Эсмолол также нашел применение с целью подавления рефлекторной гиперактивации симпатoadrenalной системы, купирования тахикардий и гипертензии при проведении кардиохирургических операций (во время стернотомии, при манипуляциях на трахее, сердце и корне аорты), диагностических процедур (ангиография, катетеризация полостей сердца, ларингоскопия, стресс-эхокардиография и др.).

Подобная тактика позволяет минимизировать риск развития постоперационных кардиальных и церебральных осложнений, сократить длительность восстановительного периода, снизить летальность среди пациентов (E. J. Bakker, N. J. Ravensbergen, 2011; K. E. Raby, S. J. Brull et al., 1999).

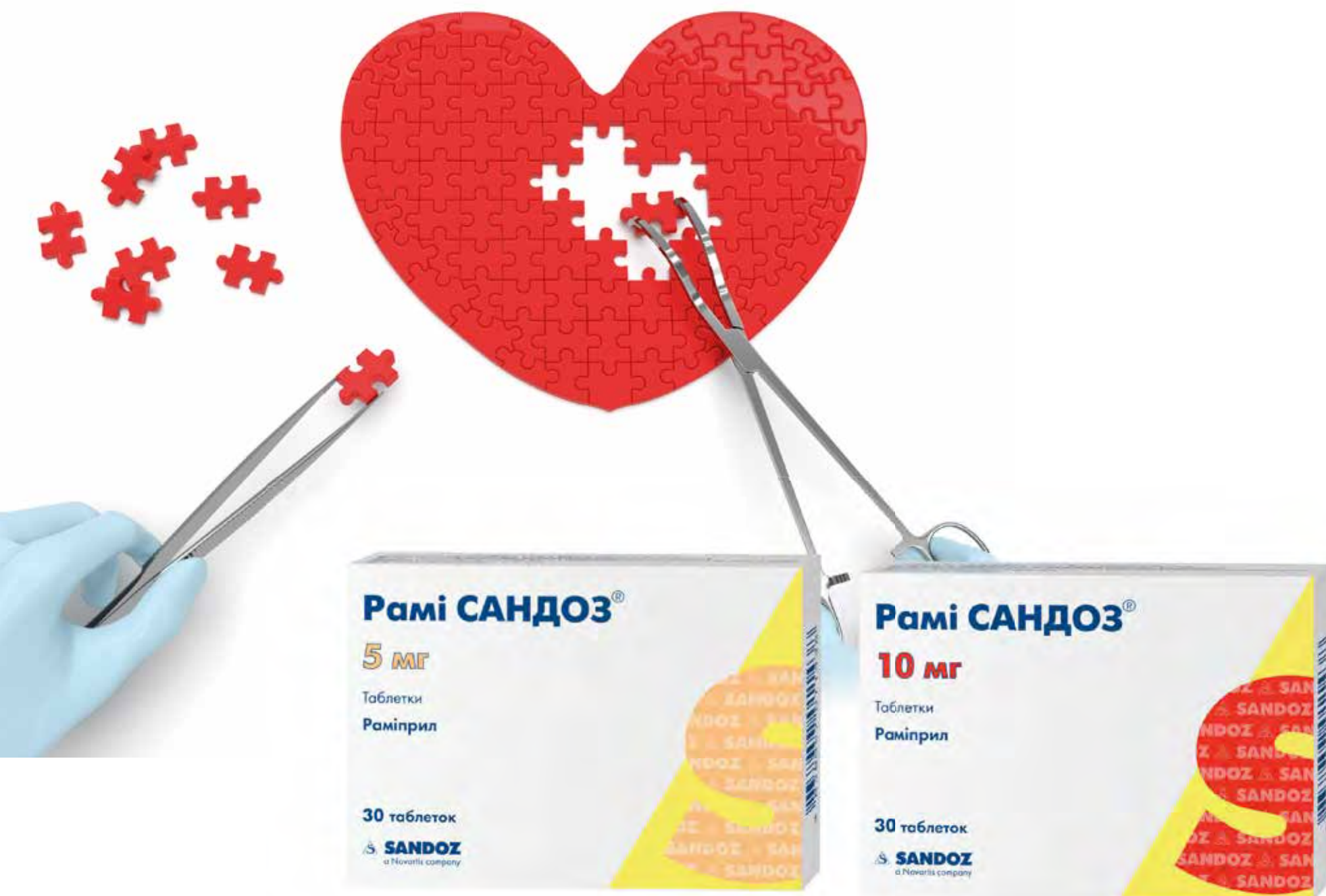
- Эсмолол оказался значительно эффективнее дилтиазема при экстренной терапии ФП, осложняющей кардиохирургические операции: введение эсмолола позволило точнее контролировать ЧЖС и способствовало более быстрому возвращению к нормальному ритму, а также отличалось меньшей частотой побочных эффектов, включая те, которые привели к отмене препарата (A. N. Mooss, R. L. Wurdeman et al.; D. E. Hilleman, A. P. Reyes et al., 2003).

Подготовила **Екатерина Ткаченко**





# РАМІ САНДОЗ® - ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ АТ ТА ЗАХИСТ НИРОК



- Доведена ефективність препарату<sup>3</sup>
- Широкий спектр показань<sup>2</sup>
- Збалансованість виведення:  
нирки 60%, печінка 40 %<sup>1</sup>
- Застосовується 1 раз на добу,  
незалежно від прийому їжі<sup>2</sup>

1. Клиническая фармакология ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: что действительно важно для клинической практики А.В. Хапалюк Лечебное дело №6(16)-2010 ст 54-62. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рамі Сандоз®. 3. Мається на увазі доведена біоеквівалентність препарату Рамі Сандоз® оригінальному препарату.

#### Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рамі Сандоз® (Ramipril)

Діюча речовина: Приймається 1 таблетка містить раміприлу 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Код АТХ C09A A05. Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та летальності у пацієнтів з: вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу; цукровим діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику. Лікування захворювання нирок: початкова клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії; виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії, у пацієнтів, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику; виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії  $\geq 3$  г/добу. Лікування серцевої недостатності, що супроводжується клінічними проявами. Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більше ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда. РП: UA/11299/01/02, UA/11299/01/03. Категорія відпуску. За рецептом.

Препарат має протипоказання та може викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивиться повну інструкція для медичного застосування лікарського засобу.

**SANDOZ** A Novartis  
Division

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](mailto:drugs_safety.ukraine@novartis.com), [www.sandoz.ua](http://www.sandoz.ua). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 4-15-PAM-PEЦ-1217



# Як вплинути на кардіоренальний континуум у пацієнтів із хронічною хворобою нирок?

За матеріалами VIII Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України (17-18 травня, м. Київ)

**Збільшення рівня серцево-судинної захворюваності належить до чинників, які зумовлюють зростання поширеності хронічної хвороби нирок (ХХН). Водночас при зниженні функції нирок починають діяти специфічно ниркові чинники ризику, що не тільки прискорюють прогресування ниркової патології, а й зумовлюють розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ) (P. Stevens et al., 2014; М.Г. Бубнова та співавт., 2017).**

Навіть незначне погіршення функції нирок у додіалізних пацієнтів із ХХН призводить до збільшення ризику розвитку ССЗ і смерті, а зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) із 75 до 15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> збільшує ризик серцево-судинної смерті в 3 рази (М.Г. Бубнова та співавт., 2017). ХХН і ССЗ мають загальні чинники ризику (артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет 2 типу, ожиріння, дисліпідемія, похилий вік, куріння). Тож не дивно, що частота ССЗ серед хворих із дисфункцією нирок є достовірно вищою, ніж у загальній популяції.

АГ рано чи пізно призводить до погіршення ниркової функції. Дуже часто навіть при першому зверненні до лікаря в пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском (АТ) під час діагностичного пошуку визначають ознаки ниркової дисфункції – альбумінурію, зниження ШКФ. У цих ситуаціях лікар має обирати антигіпертензивну терапію з урахуванням її впливу на функцію нирок. Переваги при цьому мають препарати з ренопротекторними властивостями.

Актуальні питання щодо підходів до ренопротекції в пацієнтів з АГ розглянув **завідувач кафедри нефрології та нирково-замісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Дмитро Дмитрович Іванов**.

Лектор ознайомив слухачів з алгоритмом діагностики ХХН у дорослих пацієнтів із чинниками ризику (в тому числі з ССЗ), який передбачає такі кроки:

- визначити рівень креатиніну сироватки та розрахувати ШКФ за методом CKD-EPI (додаток yourGFR у Play Market). Для вперше виявленої ШКФ <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> тест слід повторювати протягом 2 тиж, щоб виключити гостре ураження нирок (ГУН);
- якщо ГУН виключено, дослідження повторюють через 3 міс або раніше;
- визначити в ранковій порції сечі співвідношення альбумін/креатинін (САК). Якщо САК >30 мг/г (>3 мг/ммоль), дослідження повторюють через 3 міс або раніше;
- якщо через ≥3 міс значення ШКФ <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та/або САК >30 мг/г (>3 мг/ммоль) зберігаються, діагностують ХХН і проводять лікування відповідно до рекомендацій;
- якщо ШКФ ≥60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та/або САК <3 мг/ммоль у повторних тестах, діагноз ХХН не встановлюють, натомість рекомендується щорічний контроль вказаних показників (P. Stevens et al., 2014).

### Серцево-судинний ризик у пацієнтів із ХХН

Аналіз даних найбільшого на сьогодні дослідження Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, яке проводили в декількох когортах – загальної популяції, пацієнтів високого ризику та хворих на ХХН (усього понад 1 млн осіб), показав зв'язок між наявністю альбумінурії / зниженням ШКФ і підвищенням рівня загальної та серцево-судинної смертності (K. Matsushita et al., 2010; R.T. Gansevoort et al., 2011).

Експерти Ініціативної групи з покращення глобальних наслідків захворювань нирок (KDIGO) й Національного інституту здоров'я та вдосконалювання клінічної практики Великої Британії (NICE) пропонують оцінювати серцево-судинний ризик у хворих на ХХН з огляду на альбумінурію та значення ШКФ (M. van der Velde et al., 2011) (табл.).

Зважаючи на тісні та багаторівневі взаємозв'язки між серцево-судинною системою та нирками, негативний вплив зниження ШКФ і альбумінурії на прогноз хворих

із ССЗ, пацієнтів із ХХН G3 (ШКФ – 30-59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) відносять до групи з високим, а пацієнтів із ХХН G4-5 (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) – до групи з дуже високим серцево-судинним ризиком.

### Прогноз у пацієнтів із ХХН: на що потрібно звертати увагу?

Залежність серцево-судинного ризику від стану нирок представлено в концепції кардіоренального континууму. Відповідно до цієї концепції профілактичний вплив на стадії відсутності ураження органів-мішеней (зокрема нирок) і стадії субклінічного ураження здатний знизити ризик розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН) і зменшити смертність.

За наявності симптомного ураження органів-мішеней можливо лише уповільнення прогресування хвороби, що також є сприятливим впливом.

Важливе значення мають також зміни САК. Цьому показникові надають навіть більше значення, ніж лише альбумінурії. Для розрахунку ШКФ у дорослих пацієнтів застосовується формула CKD-EPI, у дітей – формула Шварца (K. Matsushita et al., 2012). Існує також спеціальний додаток для мобільних пристроїв, що дає змогу розрахувати ШКФ за віком, статтю пацієнта та рівнем креатиніну.

У пацієнтів із передбачуваною гіперфільтрацією виконують пробу Реберга – Тареева чи реносцинтиграфію. Наразі гіперфільтрацію розглядають як несприятливий прогностичний чинник, що потребує корекції за допомогою інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ).

Отже, головними ознаками, на які слід звертати увагу при визначенні прогнозу ХХН, є альбумінурія (або САК), ШКФ та АГ. Усі ці ознаки реалізуються через судинний компонент ренокардіального континууму та структурні зміни нирок.

### Яка тактика антигіпертензивної терапії застосовується в пацієнтів з АГ і ХХН?

Згідно із сучасними рекомендаціями стратифікації ризику Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (G. Mancía et al., 2013), усім пацієнтам із ХХН притаманний високий і дуже високий ризик, що зумовлює потребу в застосуванні комбінованої терапії навіть за умови незначного підвищення АТ.

Цільовим рівнем АТ для дорослих хворих із ХХН є ≤130/80 мм рт. ст.

Основними препаратами при ХХН є інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), тобто ІАПФ, блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) та прямі інгібітори реніну, а також вазодилатуючі β-блокатори (небіволіл) і β-блокатори з α-блокуючими властивостями (карведилол), селективні кальцеві блокатори (лерканідипін), діуретики. При зниженні ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> слід відмінити ІАПФ та БРА з метою штучної індукції гіперфільтрації, проте їх застосування можна продовжити у хворих із високим кардіоваскулярним ризиком (валсартан у малих дозах). На етапі ремоділізу пацієнт може повернутися до терапії ІАПФ або БРА.

Таким чином, вибір препаратів для зниження АТ при ХХН визначається насамперед необхідністю нефро/кардіопротекції й має здійснюватися з урахуванням даних клінічних досліджень щодо їх впливу на ниркові та серцево-судинні наслідки, а також даних про безпеку застосування на цій стадії ХХН.



Д.Д. Іванов

### Які антигіпертензивні засоби мають перевагу при ХХН?

Вибір між ІАПФ та БРА є неоднозначним й іноді залежить тільки від рішення лікаря. Наприклад, ІАПФ мають перевагу перед сартанами в пацієнтів із нормотензією чи незначним підвищенням АТ, що також потребує ренопротекції за допомогою блокаторів РААС.

Представником групи ІАПФ, що має велику доказову базу клінічних досліджень і забезпечує захист усіх органів-мішеней, зокрема нирок, є раміприл.

Раміприл покращує кровообіг у нирках і стабілізує рівень гломерулярної фільтрації, в тому числі в пацієнтів із серцевою недостатністю. Він показаний для лікування ХХН (як діабетичного, так і недиабетичного походження) при будь-якому кліренсі креатиніну. У класичному дослідженні HOPE показано, що раміприл у пацієнтів з АГ на 24% знижує ризик прогресування нефропатії.

Вплив раміприлу на функцію нирок у пацієнтів з АГ був ретельно вивчений у спеціально організованому дослідженні REIN. Згідно з отриманими результатами раміприл ефективно знижує рівень протеїнурії та сприяє достовірному зниженню ризику кінцевої стадії ниркової недостатності в пацієнтів із хронічною нефропатією та протеїнурією. На тлі прийому раміприлу в пацієнтів із недиабетичною нефропатією вдвічі, порівняно з плацебо, знижувався комбінований показник «досягнення термінальної ХНН або подвоєння рівня креатиніну плазми». Слід пам'ятати, що для пацієнтів із порушеною функцією нирок характерні значні труднощі в досягненні цільових рівнів АТ, які є більш жорсткими, ніж у загальній популяції. Тому в більшості таких хворих раміприл слід використовувати як основу комбінованої терапії, до якої можна приєднати діуретики чи антагоністи кальцію.

### Довідка «ЗУ»

На українському фармацевтичному ринку зареєстрований якісний європейський генерик раміприлу – препарат Рамі Сандоз® у дозуваннях 2,5; 5 і 10 мг. Препарат від відомої європейської компанії Sandoz – це гарантія застосування сучасних міжнародних стандартів виробництва та високої якості продукту. Важливою перевагою препарату Рамі Сандоз® є його цінова доступність для пацієнтів. Своєю чергою, лікарі, призначаючи Рамі Сандоз®, можуть розраховувати на ті ефекти та результати лікування, що були отримані у відомих дослідженнях із раміприлом у різних категоріях пацієнтів: із АГ і множинними чинниками ризику, з порушенням функції нирок, із цукровим діабетом, гіпертрофією лівого шлуночка, ішемічною хворобою серця й іншими захворюваннями та станами, що зумовлюють високий серцево-судинний ризик.

Отже, раміприл (Рамі Сандоз®) – це той антигіпертензивний препарат, який можна призначити більшості пацієнтів з АГ і ХХН для ефективного контролю АТ, гальмування прогресування нефропатії та зниження серцево-судинного ризику.

Підготувала **Олександра Демецька**

3-71-РАМ-РЕЦ-0718

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.





# Выбор антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергающихся чрескожным коронарным вмешательствам

По материалам VIII Научно-практической конференции Ассоциации аритмологов Украины (17-18 мая, г. Киев)

В VIII Научно-практической конференции Ассоциации аритмологов Украины по уже сложившейся традиции участвовали не только украинские эксперты в области аритмологии, но и зарубежные специалисты.



**Врач-кардиолог, доцент кафедры Варшавского медицинского университета (Польша) Лукаш Колтовски** осветил вопросы современной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), перенесших чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ).

Примерно 8% больных, перенесших ЧКВ, нуждаются в длительном антитромботическом лечении в связи с наличием ФП, механических клапанов сердца, развитием тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Сегодня с целью профилактики тромботических событий (инсультов, системных тромбоэмболий, тромбозов стентов) таким пациентам назначают тройную антитромботическую терапию, которая включает два антиагреганта: ацетилсалициловая кислота (АСК) + ингибитор P2Y<sub>12</sub> (клопидогрель/тикагрелор) и пероральный антикоагулянт – антагонист витамина К (АВК) варфарин или один из современных антикоагулянтов – дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан.

Тройная антитромботическая терапия – эффективный подход для снижения риска развития тромботических событий, однако ее применение сопряжено с увеличением риска больших кровотечений в 2-3 раза по сравнению с терапией только варфарином, что вполне ожидаемо.

В связи с этим ключевым вопросом антитромботической терапии у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ, является безопасность, и с этим вопросом тесно связаны другие – оптимальная длительность лечения и выбор лекарственных средств (антикоагулянтов и/или антиагрегантов) для долгосрочного приема.

Для получения ответов на эти вопросы было организовано открытое рандомизированное многоцентровое исследование WOEST (2013), в котором сравнивали безопасность двойной (АВК + клопидогрель) и тройной (АСК + клопидогрель + АВК) антитромботической терапии у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ. Наблюдение за больными в течение одного года показало, что двойная терапия с включением только одного антиагреганта – клопидогреля – связана с меньшей частотой кровотечений без увеличения частоты тромботических осложнений по сравнению с применением тройной схемы лечения. За счет снижения числа кровотечений смертность среди пациентов, получающих двойную терапию, была на 23% ниже, чем в группе, получавшей тройную. Результаты исследования WOEST (2013) послужили поводом для пересмотра рекомендаций в сторону максимального сокращения продолжительности

тройной терапии у пациентов с ФП, подвергающихся ЧКВ (Р. Kirchhof et al., 2016; Е.А. Amsterdam et al., 2014). На сегодня пациентам после планового ЧКВ рекомендуется проведение тройной антитромботической терапии на протяжении 4 нед, а при неотложном ЧКВ в случае острого коронарного синдрома – на протяжении 6 мес, с последующим переходом на терапию клопидогрелем и пероральным антикоагулянтом до 12 мес, а затем – переход на монотерапию антикоагулянтом.

Эффективность и безопасность двойной антитромботической терапии (ДАТ) с использованием нового перорального антикоагулянта – прямого ингибитора тромбина дабигатрана (Прадакса®) оценивали в открытом рандомизированном исследовании RE-DUAL PCI (С.Р. Cannon et al., 2017). В нем приняли участие 2725 пациентов с ФП, перенесших ЧКВ, в 41 центре в 41 стране в период с июля 2014 г. по октябрь 2016 г. Все участники получали стандартную антитромботическую терапию при проведении ЧКВ, а через 120 ч после процедуры были рандомизированы в три группы. Первая группа пациентов получала тройную терапию: варфарин + ингибитор P2Y<sub>12</sub> + АСК в первые 1-3 мес; вторая – двойную терапию: дабигатран (110 мг 2 р/сут) + ингибитор P2Y<sub>12</sub>; третья – двойную терапию с дабигатраном в дозе 150 мг 2 р/сут + ингибитор P2Y<sub>12</sub>. В качестве ингибитора P2Y<sub>12</sub> все участники получали клопидогрель 75 мг 1 р/сут или тикагрелор 90 мг 2 р/сут в течение как минимум 12 мес. Дозу варфарина корректировали для удержания показателя Международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне 2,0-3,0. Терапию продолжали 6-30 мес, после ее прекращения пациенты находились под наблюдением еще в среднем 14 мес.

Первичной конечной точкой исследования RE-DUAL PCI являлся первый эпизод большого или клинически значимого малого (CRNM) кровотечения по определению Международного общества по изучению тромбоза и гемостаза (ISTH). Исследование показало, что двойная терапия с включением дабигатрана значительно снижает риск обоих типов кровотечений в сравнении с тройной терапией: для группы дабигатрана, получавшей 110 мг, абсолютное снижение риска кровотечений составило 11,5% (отношение рисков, ОР 0,54; 95% доверительный интервал, ДИ 0,42-0,63; p<0,001), для группы дабигатрана, получавшей 150 мг, – 5,5% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,58-0,88; p<0,001) (рис. 1). Риск только больших кровотечений так же, как и любых кровотечений, был значительно ниже в группах двойной терапии в сравнении с группой тройной терапии. При оценке частоты кровотечений по критериям TIMI их число также было ниже в обеих группах, получавших двойную терапию.

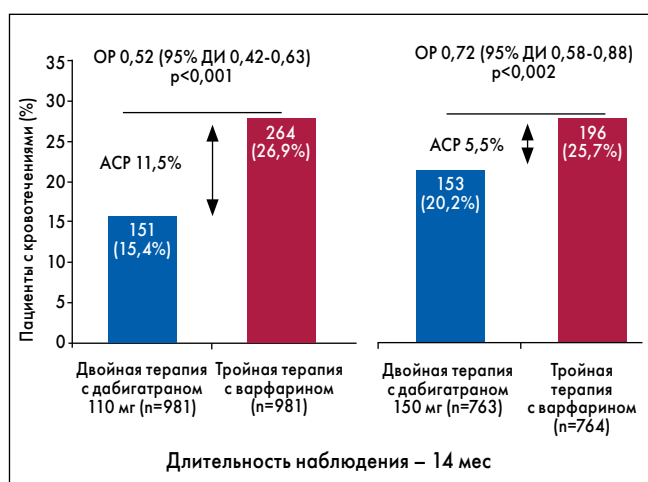


Рис. 1. Снижение риска кровотечений при проведении ДАТ с включением дабигатрана (адаптировано из С.Р. Cannon et al., 2017)  
Примечание. АСР – абсолютное снижение риска.

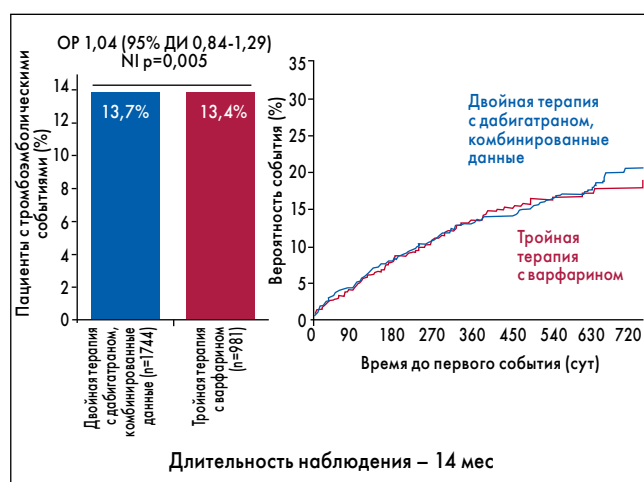


Рис. 2. ДАТ с включением дабигатрана не уступает по эффективности тройной терапии с варфарином (адаптировано из С.Р. Cannon et al., 2017)

По частоте наступления вторичных конечных точек в исследовании RE-DUAL PCI оценивали эффективность антитромботической терапии. Главная комбинированная вторичная конечная точка включала тромботические события (инфаркт миокарда, инсульт, системная эмболия), смерть или внеплановую реваскуляризацию (ЧКВ или аортокоронарное шунтирование). Другие вторичные точки включали наступление тромботического события или смерти, а также индивидуальные тромботические события и определенный тромбоз стента. Анализ частоты перечисленных осложнений в различных группах показал, что ДАТ, включающая дабигатран, по эффективности не уступала тройной терапии с варфарином. Частота тромботических событий, смерти или внеплановой реваскуляризации составила 13,7% в обеих группах двойной терапии и 13,4% – в группе тройной терапии (ОР 1,04; 95% ДИ 0,84-1,29; p=0,005) (рис. 2). Сходная эффективность двойной и тройной терапии была подтверждена в различных подгруппах пациентов. Доля лиц с установленным тромбозом стентов была низкой во всех группах: 1,5% в группе двойной терапии с дабигатраном 110 мг в сравнении с 0,8% в группе тройной терапии (p=0,15) и по 0,9% в группах двойной терапии с дабигатраном 150 мг и тройной терапии (p=0,98).

Таким образом, у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ, двойная терапия дабигатраном и ингибитором P2Y<sub>12</sub> приводит к снижению риска развития больших и клинически значимых малых кровотечений по сравнению с тройной терапией, включающей варфарин, ингибитор P2Y<sub>12</sub> и АСК. При этом двойная терапия с дабигатраном не уступает тройной терапии с варфарином по эффективности профилактики тромботических событий. Двойная терапия с дабигатраном в дозах 110 мг 2 р/сут и 150 мг 2 р/сут обеспечивает оптимальный баланс между риском кровотечения и предотвращением тромботических событий (рис. 3).

В ходе выступления лектор привел также результаты исследования PIONEER AF-PCI (С.М. Gibson et al., 2016), в котором у пациентов с ФП, подвергавшихся ЧКВ, оценивали эффективность и безопасность терапии другим современным пероральным антикоагулянтом – ривароксабаном, назначавшимся в комбинации с антиагрегантами. Пациенты были рандомизированы на три группы: 1) терапия ривароксабаном в стандартной низкой дозе 15 мг 1 р/сут + ингибитор P2Y<sub>12</sub> (клопидогрель/тикагрелор/прасугрель); 2) ривароксабан в очень низкой дозе 2,5 мг 2 р/сут + ДАТ (АСК 75-100 мг/сут + ингибитор P2Y<sub>12</sub>); 3) контрольная группа, получавшая стандартную тройную терапию: варфарин + ДАТ. Лечение проводили на протяжении 12 мес; при этом пациенты во второй и третьей группах после 1 или 6 мес терапии оставшийся период до 12 мес получали двойную терапию: ривароксабан 15 мг 1 р/сут + АСК 75-100 мг/сут.

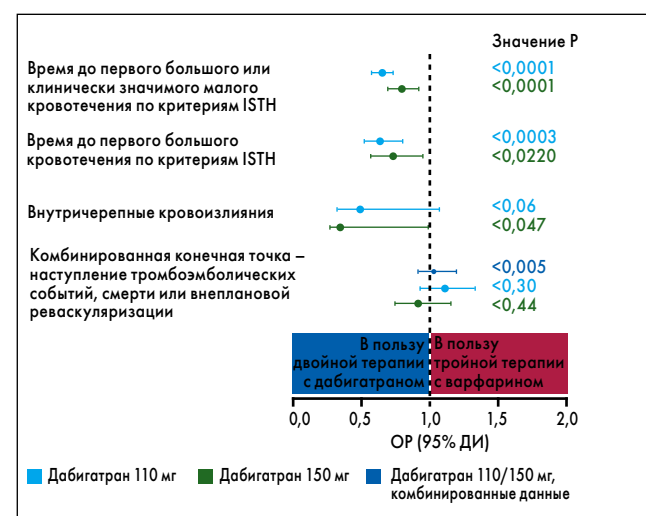


Рис. 3. Основные результаты исследования RE-DUAL PCI (адаптировано из С.Р. Cannon et al., 2017)

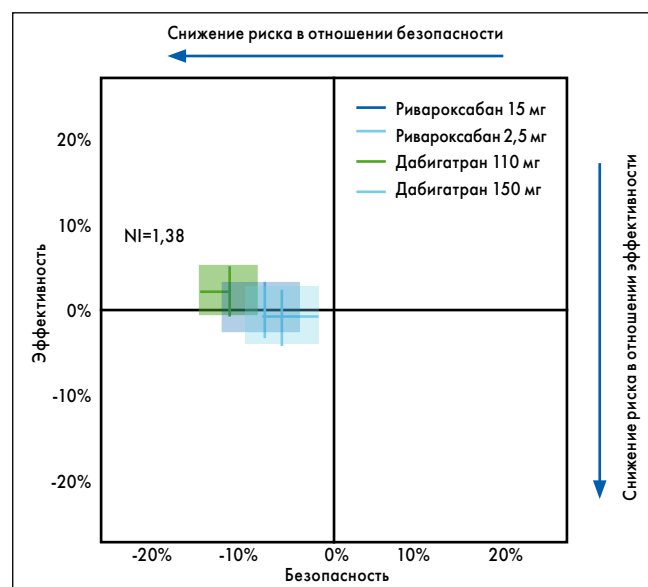


Во всех трех группах получен сходный уровень эффективности, хотя большая ширина ДИ ставит под сомнение данный вывод. Исследование продемонстрировало меньший риск значимых кровотечений в группах лечения ривароксабаном (как в составе тройной антитромботической терапии в очень низкой дозе, так и в составе двойной терапии в дозе 15 мг) по сравнению с группой, получавшей варфарин + ДАТ.

Обсуждая результаты двух исследований — RE-DUAL PCI и PIONEER AF-PCI, доктор Л. Колтовски отметил, что первое является подтверждающим, а второе — поисковым клиническим исследованием. Так, в исследовании RE-DUAL PCI применяли дозы дабигатрана 110 и 150 мг, для которых ранее доказана эффективность в предотвращении тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. В исследовании PIONEER AF-PCI использованы дозы ривароксабана 15/10 мг 1 р/сут и 2,5 мг 2 р/сут. Данные в отношении эффективности этих дозировок для указанной популяции ограничены.

Эффективность дабигатрана в дозах 110 и 150 мг 2 р/сут в предотвращении инсульта была доказана в исследовании RE-LY с участием большого количества пациентов: 6015 участников получали дозу 110 мг 2 р/сут и 6076 пациентов – дозу 150 мг 2 р/сут (S.J. Connolly et al., 2009). В то же время для ривароксабана 15/10 мг 1 р/сут эффективность в предотвращении инсульта у пациентов с ФП была показана в поисковом исследовании с участием 639 пациентов, проведенном в Японии (M. Hori et al., 2012), но не была доказана для других популяций. Для ривароксабана в очень низкой дозе – 2,5 мг 2 р/сут подобные исследования не проводились вовсе. Следует отметить также, что в исследовании RE-DUAL PCI продолжительность терапии в каждой группе была заранее определена, а в PIONEER AF-PCI решение о продолжительности тройной терапии, как экспериментальной, так и контрольной, принималось в процессе исследования.

Еще одно важное отличие исследований RE-DUAL PCI и PIONEER AF-PCI – первичные конечные точки, а именно – критерии определения тяжести кровотечений. Если в RE-DUAL PCI использовались четкие критерии ISTH и все исходы были подтверждены независимой комиссией, то в PIONEER AF-PCI анализировались кровотечения с менее жесткими критериями («кровотечения, требующие медицинского вмешательства»), и всего 15% этих событий имели независимое подтверждение.



**Рис. 4. Бивариантный анализ антитромботической терапии с новыми оральными антикоагулянтами с учетом тромбозмобилий / смертей / внеплевных реваскуляризации, с одной стороны, и кровотечений, с другой стороны, в сравнении с тройной терапией с варфарином**

Подводя итоги исследований RE-DUAL PCI и PIONEER AF-PCI, можно обратиться к бивариантному анализу различных схем антитромботической терапии с учетом тромбозов / смертей / внеплановых реваскуляризаций, с одной стороны, и кровотечений — с другой (рис. 4).

Очевидно, что применение новых пероральных антикоагулянтов имеет преимущества перед АВК с точки зрения безопасности. При этом выбор дозы дабигатрана 110 или 150 мг позволяет смещать акцент в терапии в сторону безопасности или эффективности в зависимости от индивидуальных рисков пациента с ФП. Например, пожилым людям может быть рекомендован несколько более безопасный вариант — дабигатран в дозе 110 мг 2 р/сут, а молодым с высоким риском инсульта — стандартная дозировка дабигатрана — 150 мг 2 р/сут.

Доктор Л. Колтовски затронул еще одну важную проблему, связанную с антикоагулянтной терапией, — неконтролируемые кровотечения при экстренных

хирургических вмешательствах и процедурах, в жизнеугрожающих ситуациях, когда остро стоит вопрос быстрой нейтрализации действия антикоагулянта. В случаях, если используется дабигатран, у этой проблемы есть решение, поскольку для этого препарата уже найден специфический антидот, который зарегистрирован и в Украине, — идаруцизумаб (Праксбайнд), представляющий собой фрагмент моноклонального антитела.

В многоцентровом проспективном открытом исследовании RE-VERSE AD (C.V. Pollack et al., 2017), в котором приняли участие 503 пациента с ФП из 39 стран, получающие дабигатран, оценивали эффективность идаруцизумаба в дозе 5 г внутривенно (2х2,5 г, 50 мл) в отношении нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана.

В исследовании у пациентов группы А диагностировали неконтролируемые кровотечения; пациенты группы В нуждались в неотложных хирургических процедурах. Установлено, что почти у 98% пациентов регистрировали быструю и полную отмену действия дабигатрана, что подтверждалось результатами измерения разведенного тромбинового времени (pTV). Эффект идаруцизумаба оценивали, анализируя динамику показателей тромбинового времени в разведенной плазме (dTT) и экаринового времени свертывания (ECT). В группе А медианное время прекращения

кровотечений составило 2,5 ч; в группе В медианное время до начала необходимой хирургической процедуры составило 1,6 ч. На протяжении 90 дней после введения идаруцизумаба тромботические события зарегистрированы у 6,3% пациентов группы А и в 7,4% случаев в группе В. Серьезных побочных эффектов при использовании идаруцизумаба отмечено не было. Через 72 ч после введения идаруцизумаба 22,9% пациентов группы А и 66,8% — группы В возобновили прием антитромботической терапии. Через 90 дней ее получали уже 72,8% больных группы А и 90,1% — группы В.

Подводя итог, следует отметить, что для пациентов с ФП, перенесших ЧКВ, характерен высокий риск развития сердечно-сосудистых событий и кровотечений. Современные протоколы рекомендуют индивидуальный подход к выбору двойной или тройной антитромботической терапии на основании оценки относительных рисков кровотечений и тромбоэмболических событий для каждого пациента. При этом следует учесть, что двойная терапия с использованием современных пероральных антикоагулянтов не уступает по эффективности в профилактике тромбоэмболических событий тройной терапии, включающей варфарин; однако первый подход позволяет повысить безопасность лечения.

Підготувала **Екатерина Ткаченко**

3

**ЄДИНИЙ НОАК, ЩО МАЄ  
СПЕЦИФІЧНИЙ ПРЕПАРАТ  
ЗВОРотної дії – ПРАКСБАЙНД®**

# БЕЗПЕЧНЕ МАЙБУТНЄ

ПРАДАКСА®

Клінічно доведений  
профіль безпеки<sup>2-13</sup>

Зворотня дія як додатковий рівень безпеки<sup>1</sup>

**Прадакса®**  
дабiгaтpaнy eтeкcиплaт

**Пракcбaйнд**  
iдapицyзимaб

Зaмикaючигoлo

JKR/PRA-181114



# Танікор®

Інозин/L-аргінін/L-карнітин



Покращує  
енергопостачання  
міокарда<sup>2</sup>

Покращує  
ендотеліальну  
функцію<sup>1</sup>

Збільшує  
синтез NO<sup>4</sup>  
Нормалізує  
ліпідний  
обмін<sup>3</sup>

**Функціональні властивості дієтичної добавки Танікор® (Tanikor®)** за ТУ У 10.8-30117001-004:2018. **Склад:** 1 капсула містить активні речовини: L-аргініну — 300 мг, L-карнітину — 100 мг, інозину — 50 мг; допоміжні речовини: наповнювачі: кремнію діоксид аморфний, кальцію стеарат, целюлоза мікрокристалічна; оболонка капсули: желатин. **Рекомендації до споживання:** Танікор® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додатко-

ве джерело інозину, L-аргініну та L-карнітину. Збалансована комбінація діючих речовин сприяє підтримці нормального енергетичного обміну речовин у осіб, що мають ускладнення роботи серцево-судинної та ендокринної систем. Танікор® допомагає підтримувати нормальний рівень холестерину крові. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дієтичну добавку рекомендовано приймати дорослим внутрішньо, до їди, не розжовувати та запива-

ти достатньою кількістю води. Добова доза становить для дорослих по 2 капсули 2–3 рази на добу, або за рекомендацією лікаря. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. 1. Kawano H. et al. (2002). Atherosclerosis, 161(2): 375–380. 2. Czarnecki W. et al. Cardiovascular Research. — 1983. — Vol. 17, Issue 12. — P. 735–739. 3. Maxwell A.J. et al. (2000). Cardiovasc. Drugs Ther., 14(3): 309–316. 4. Boger R.H. (2007). J. Nutr., 137: 1650S–1655S.



Л.А. Мищенко, д. мед. н., ГУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України», г. Київ

# Роль инозина, L-аргинина и L-карнитина в кардиометаболической терапии

**В настоящее время не вызывает сомнений постулат, что сокращающееся сердце остро нуждается в биологическом топливе – аденозинтрифосфате (АТФ). Метаболическая коррекция при сердечно-сосудистых заболеваниях является аргументированным подходом с точки зрения патофизиологии [1]. Под метаболической терапией (МТ) в кардиологии понимают улучшение энергетического метаболизма в сердечной мышце путем фармакологического управления процессами образования и переноса энергии на уровне кардиомиоцитов без влияния на коронарный кровоток и системную гемодинамику. Принципиально можно выделить два основных направления МТ – оптимизацию процессов образования и расхода энергии, а также нормализацию баланса между интенсивностью свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой [2].**

Ведущие клиницисты и эксперты-фармакологи уделяют особое внимание различным способам увеличения концентрации АТФ в кардиомиоцитах, в том числе посредством потребления пищевых продуктов или биологических добавок, богатых микронутриентами, необходимыми для эффективного сокращения и расслабления миокарда.

К сожалению, оценка влияния микронутриентов на метаболизм миокарда проводилась достаточно редко и ограничивалась одним компонентом. Однако на протяжении ряда последних лет отмечается значительный прогресс в изучении эффективности МТ, появились новые данные доказательной медицины, подтверждающие целесообразность использования метаболитов.

Основным источником АТФ в сердечной мышце являются жирные кислоты и углеводы. Однако превращение этих макронутриентов в биологическую энергию (АТФ) возможно только при наличии таких микронутриентов, как коэнзим Q<sub>10</sub>, тиамин, рибофлавин, L-карнитин, таурин, L-аргинин и другие аминокислоты, функционирующих в виде основных кофакторов синтеза и транспорта АТФ, а также веществ, поддерживающих физиологические функции сердца (инозин) [3].

Данные доказательной медицины убедительно свидетельствуют, что метаболическую терапию при кардиоваскулярных заболеваниях следует направлять на восстановление запасов L-карнитина, L-аргинина, инозина.

Инозин (рибозин) широко применяется в МТ, обладает антигипоксическими и антиаритмическими свойствами. Предшественник АТФ инозин принимает участие в обмене глюкозы и способствует активации метаболизма в условиях гипоксии и отсутствия или недостатка АТФ. Считается, что инозин активирует метаболизм пировиноградной кислоты, необходимой для обеспечения нормального процесса тканевого дыхания, и способствует активации ксантиндегидрогеназы. Рибозин стимулирует сократительную активность миокарда, способствует его расслаблению во время диастолы, улучшает регенерацию тканей сердца и коронарное кровообращение.

Инозин благодаря своим противовоспалительным, анаболическим, метаболическим, антигипоксическим и антиаритмическим свойствам принимает участие в регуляции многих физиологических процессов в организме. В настоящее время известно, что инозин обладает положительным инотропным эффектом, улучшает сократительную функцию сердца за счет силы сердечных сокращений и минутного объема кровообращения [4], а также отрицательным хронотропным эффектом [5]. При этом он имеет свойства органопротектора (в том числе кардиопротектора), ограничивая стрессовые и гипоксические повреждения [6]. Органопротекторный эффект инозина в критических ситуациях частично связывают с его способностью увеличивать в эритроцитах продукцию 2,3-дифосфоглицерата, способствующего увеличению диссоциации оксигемоглобина и отдачи кислорода тканям.

Учитывая универсальность анаболического действия инозина, а также тот факт, что после введения в организм он преимущественно накапливается в миокарде, почках, печени и скелетных мышечных волокнах, являясь источником энергии и обеспечивая органопroteкцию, можно предположить, что он незаслуженно забыт.

L-карнитин представляет собой аминокислоту, которая синтезируется в организме и принимает активное участие в метаболизме и функционировании митохондрий. В организме человека содержится 15–20 г карнитина, большая часть которого (>95%) локализована в скелетной мускулатуре; эта аминокислота поступает в организм с пищей, преимущественно из мясных и молочных продуктов. Во время голодания и после употребления большого количества жирной пищи доля карнитина, подвергающаяся ацилированию в печени и почках, значительно увеличивается, и наоборот, употребление большого количества углеводов вызывает быстрое снижение уровня ацетил-L-карнитина в печени. L-карнитин считается условно незаменимым микронутриентом; в последние годы в зарубежной литературе активно

используется термин «функциональный дефицит карнитина», который применяется для описания аномальных клинических проявлений, корригируемых приемом этой аминокислоты. В 2013 г. был опубликован систематический обзор 13 контролируемых исследований, включавших в общей сложности 3629 пациентов, который показал, что применение L-карнитина приводит к достоверному снижению смертности от любых причин и с высокой степенью достоверности – к уменьшению частоты возникновения желудочковых аритмий (ЖА) и развития стенокардии. Потенциальный механизм, лежащий в основе положительного действия L-карнитина при сердечно-сосудистой патологии, является многофакторным и может частично быть связан со способностью данного вещества улучшать энергетический метаболизм в митохондриях кардиомиоцитов за счет усиления транспорта длинноцепочечных жирных кислот из цитозоля в митохондриальный матрикс, где происходит β-окисление. Более того, L-карнитин оказывает благоприятное действие на ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), приводя к значительному снижению его объема после острого инфаркта миокарда (ОИМ) [7].

L-карнитин широко используется для лечения разнообразной кардиологической патологии. Он снижает частоту ЖА после ОИМ, что может частично объяснять отмеченное в исследовании Carnitine Ecardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico 2 (CED-IM 2) снижение смертности на 39% в первые 5 дней при применении данного препарата (27 против 44 случаев, относительный риск – ОР – 0,61; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,37–0,98; p=0,041) [8]. В недавно опубликованном метаанализе 17 рандомизированных клинических исследований (n=1625), в которых приняли участие пациенты с сердечной недостаточностью (СН), показано, что включение L-карнитина в схему терапии способствует повышению общей эффективности лечения (отношение шансов – ОШ – 3,47; p<0,01), увеличению фракции выброса ЛЖ (взвешенная разность средних – ВРС – 4,14%; p<0,01), ударного объема (ВРС 8,21 мл; p=0,01), сердечного выброса (ВРС 0,88 л/мин; p<0,01), отношения скорости заполнения желудочков в ранней и поздней фазах (ВРС 0,23; p<0,01). Авторы метаанализа (X. Song et al., 2017) подчеркнули, что введение L-карнитина ассоциировалось со статистически значимым снижением сывороточной концентрации мозгового натрийуретического пептида (ВРС -124,60 пг/мл; p=0,01), N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (ВРС -510,36 пг/мл; p<0,01), а также уменьшением конечно-систолического диаметра ЛЖ (ВРС -4,06 мм; p<0,01), конечно-диастолического размера ЛЖ (ВРС -4,79; p<0,01), конечно-систолического объема ЛЖ (ВРС -20,16 мл; 95% ДИ от -35,65 до -4,67; p<0,01).

Эти данные указывают на то, что L-карнитин может снижать смертность от любых причин, а также частоту возникновения ЖА и развития стенокардии у пациентов с ОИМ. В ряде исследований выявлено, что L-карнитин способствует снижению уровня триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности [9]. L-карнитин эффективно нивелирует клинические проявления СН, улучшает функцию сердца и имеет хорошую переносимость.

L-аргинин – условно незаменимая аминокислота. L-аргинин необходим для синтеза белков и некоторых биологически важных молекул, таких как орнитин, пролин, креатин, агматин. Эта аминокислота является субстратом для фермента, отвечающего за синтез оксида азота (NO). Последний образуется в эндотелиоцитах и отвечает за релаксацию гладкой мускулатуры и снижение артериального давления (АД). «Любое улучшение эндотелиальной функции будет способствовать предотвращению кардиоваскулярной патологии», – считают М. McRae и соавт. Установлено, что L-аргинин уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию, снижает агрегацию тромбоцитов, уровень эндотелина в крови, увеличивает эластичность стенок артерий. Недавно опубликованный обзор результатов 7 метаанализов убедительно продемонстрировал преимущества назначения L-аргинина больным артериальной гипертензией: прием данной

аминокислоты способствовал уменьшению систолического и диастолического АД на 2,2–5,4 и 2,7–3,1 мм рт. ст. соответственно [14]. Кроме того, использование L-аргинина у беременных с гестационной гипертензией также сопровождалось снижением уровня диастолического АД на 4,9 мм рт. ст. Авторы обзора особо отметили, что применение L-аргинина позволило сократить длительность стационарного лечения пациентов, перенесших оперативное вмешательство.

В ряде рандомизированных исследований у пациентов с ишемической болезнью сердца были выявлены положительные эффекты L-аргинина: увеличение переносимости физической нагрузки и снижение агрегации тромбоцитов [10], снижение функционального класса стенокардии, нормализация АД, улучшение качества жизни [11]. Результаты многочисленных исследований последних лет свидетельствуют о возможности эффективного и безопасного применения свойств L-аргинина как активного донатора NO в клинической практике при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Чрезвычайно важно, чтобы пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями прежде всего были обязательно назначены жизненно важные средства – препараты базисной терапии. Но также не следует забывать о МТ, которая, с одной стороны, поможет оптимизировать энергообмен миокарда, повышая его жизнеспособность, а с другой – обеспечит антиоксидантный эффект, что крайне важно для нормального метаболизма [13].

**На отечественном рынке появился долгожданный комплекс нутриентов Таникор (ACINO, Швейцария), одна капсула которого содержит сбалансированный состав необходимых компонентов для полноценного функционирования сердечно-сосудистой системы: 300 мг L-аргинина, 100 мг L-карнитина и 50 мг инозина [12].**

Таникор может быть рекомендован в качестве диетической добавки к рациону питания, как дополнительный источник инозина, L-аргинина и L-карнитина, способствует нормализации функционального состояния обмена веществ при общей терапии сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, гиперхолестеринемии и эндокринологических нарушениях. Нутрицевтик может применяться в комплексе мер для стимуляции энергообеспечения в клетках и содействия нормализации обмена веществ при различных патологических состояниях, для снижения концентрации свободных радикалов, обеспечения сохранности органелл и клеточных мембран [12].

## Литература

1. Резван В.В., Васильева И.С. Роль метаболической терапии в современной кардиологии // РМЖ. – 2016. – № 19. – С. 1276–1280.
2. Житникова Л.М. Метаболическая терапия, или кардиоцитопротекция как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний // РМЖ. Кардиология. – 2014. – № 4. – С. 137–143.
3. Ueland T., Svardal A., Øie E., Askevold E.T., Nymoen S.H., Bjørndal B., Dahl C.P., Gullestad L., Berge R.K., Aukrust P. Disturbed carnitine regulation in chronic heart failure – increased plasma levels of palmitoyl-carnitine are associated with poor prognosis. Int. J. Cardiol. 2013; 167: 1892–9.
4. Czarnecki W., Noble M.I.M. Mechanism of the inotropic action of inosine on canine myocardium // Cardiovascular Research. – 1983. – Vol. 17, Issue 12. – P. 735–739.
5. Hoffmeister H.M., Betz R., Fiechtner H., Seipel L. Myocardial and circulatory effects of inosine // Cardiovascular Research. – 1987. – Vol. 21, № 1. – P. 65–71.
6. Szabo C., Stumpf N., Radovits T. et al. Effects of inosine on reperfusion injury after heart transplantation // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2006. – Vol. 30. – P. 96–102.
7. Dinicolantonio J.J., Lavie C.J., Fares H. et al. L-Carnitine in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Mayo Foundation for Medical Education and Research Mayo Clin. Proc. 2013.
8. Rizzon P., Biasco G., Di Biase M. et al. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects // Eur. Heart J. 1989; 10 (6): 502–508.
9. Губергриц Н.Б. и соавт. L-карнитин: от биохимических свойств к клиническому применению // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 2 (64).
10. Созыкин А.В., Ноева Е.А., Балахонova Т.В. и др. (2000). Влияние L-аргинина на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Тер. архив, 72 (8): 24–27.
11. Pallosi A., Fragasso G., Piatti P. et al. (2004). Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. Am. J. Cardiol, 93 (7): 933–95.
12. Инструкция по использованию препарата Таникор.
13. Егорова М.С., Гармаш Ю.Ю. Современные цитопротекторы (антигипоксанты, антиоксиданты): в чем феномен популярности в кардиологии и неврологии? УМЧ. 1 (117) – I/II 2017.
14. McRae M. P. Therapeutic Benefits of L-Arginine: An Umbrella Review of Meta-analyses. J. Chiropr. Med. 2016 Sep; 15 (3): 184–189.





**Телсартан®**  
телмісартан  
**СИЛА ЗАХИСТУ**

 **Телсартан-Н**  
телмісартан ГХТЗ  
**ПОДВІЙНА СИЛА ЗАХИСТУ\***



## Захист пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ризиком серцево-судинних ускладнень<sup>1</sup>

**Перша генерична фіксована  
комбінація телмісартана  
з ГХТЗ в Україні!<sup>2</sup>**

\* Під «Подвійною силою захисту» мається на увазі захист двома антигіпертензивними засобами від збільшення артеріального тиску.  
1. Інструкція з медичного використання препарату Тенсарпан®. 2. За датою реєстрації в Україні, режим доступу: <https://tabletki.ua/tenzartan/analogi/> Дата останнього доступу 23.06.2018.

[illegible][illegible]

**ЗДОРОВ'Я  
НЕ МОЖЕ  
ЧЕКАТИ.**

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др.Редді'с Лабораторіз», 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 з медичного застосування.



# IX Міжнародний кардіосаміт в Україні: є відповіді на важливі питання

**Аналіз динаміки серцево-судинної (СС) смертності в Україні та факторів ризику свідчить про домінуючу роль артеріальної гіпертензії (АГ) і важливість ефективної антигіпертензивної терапії як основи профілактики СС захворювань. Ці питання обговорювали в місті квітучих сакур, магнолій і бузку Ужгороді – саме там 27 квітня відбувся IX Міжнародний кардіосаміт в Україні.**

Вітчизняні лікарі, закордонні експерти та відомі українські вчені з Києва, Львова, Одеси, Дніпра, Ужгорода та Запоріжжя під час прямих включень у форматі телемостів розглядали сучасні світові тенденції щодо лікування пацієнтів із високим СС ризиком. Спікери та слухачі намагалися відповісти на декілька важливих запитань. Чому, незважаючи на всі зусилля медичних працівників та організаторів охорони здоров'я й успіхи фармакоіндустрії, сьогодні, як і раніше, дуже складно досягти головної мети – знизити частоту серйозних СС ускладнень, насамперед інфарктів міокарда й інсультів? Як слід діяти, щоб вплинути на ситуацію? Вдосконалювати керівництва з ведення пацієнтів з АГ і ставити нові цілі в лікуванні цього захворювання? Чи слід шукати нові агенти для контролю артеріального тиску (АТ)? Або, може, причина в тому, що ми недостатньо використовуємо наявні можливості? Сподіваємося, що огляд доповідей на одному з найцікавіших заходів із кардіологічної тематики допоможе читачам знайти відповіді на ці запитання.

Ефективний контроль АТ і досягнення цільових цифр – гостра проблема для всіх країн, складним питанням залишається досягнення цих рівнів. Чи доцільно в такій ситуації «підвищувати планку» та робити цілі більш жорсткими? Директор кардіологічної та серцево-хірургічної клінік Дебреценського медичного університету, голова Товариства кардіологів Угорщини, професор Золтан Чанаді коротко прокоментував Рекомендації Американської колегії кардіологів (ACC) та Американської асоціації серця (AHA) 2017 року з діагностики та лікування АГ. Американські експерти змінили визначення та класифікацію АГ і згідно з новим керівництвом АГ I ступеня визначається за умови, якщо АТ перебуває на рівні 130-139/80-89 мм рт. ст. Нормальним показником АТ вважають  $\leq 120/80$  мм рт. ст. Коментуючи нові американські рекомендації, лектор зауважив, що прагнення до нижчих значень АТ є нібито корисним для пацієнтів і для лікарів, які усвідомлюватимуть, що треба звернути увагу на АТ уже тоді, коли його рівень перевищує 130/80 мм рт. ст. Проте, з іншого боку, це «працюватиме» лише серед дуже компетентних лікарів та обізнаних пацієнтів. Окрім того, відповідно до нової класифікації АГ, кількість осіб із високим кардіоваскулярним ризиком в американській популяції різко зростає, адже підвищення АТ на 20/10 мм рт. ст. зумовлює подвоєння ризику. Отже, кардіоваскулярний ризик подвоїться в 46% американської популяції, що потребуватиме проведення певних заходів серед великої кількості людей. В оновленому американському керівництві вказується, що антигіпертензивну терапію для вторинної кардіоваскулярної профілактики необхідно призначати пацієнтам із клінічними проявами СС захворювань і рівнем АТ  $\geq 130/80$  мм рт. ст. При цьому самому рівні АТ антигіпертензивні засоби мають бути призначені для первинної профілактики пацієнтам із розрахунковим ризиком несприятливих СС подій  $\geq 10\%$  упродовж найближчих 10 років. Отже, ті пацієнти, котрі ще вчора не потребували інтенсивної антигіпертензивної терапії, стануть кандидатами на призначення комбінованого лікування, а це спричинить додаткові витрати. Чи кожна система охорони здоров'я це витримає – геть не другорядне питання для багатьох країн.

Таким чином, нова класифікація АГ, запропонована американськими експертами, викликає багато запитань, якщо уявити, як вона позначиться на реальній практиці.

Водночас не викликає сумніву, що ефективний контроль АГ сприяє зниженню СС ризику, тому ми не маємо зупинятися. Від учених і лікарів сьогодні очікують виважених рішень, і найбільший інтерес для європейської кардіологічної спільноти становлять європейські рекомендації з менеджменту АГ, які невдовзі будуть представлені.

Керівник відділу гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Лариса Анатоліївна Міщенко висвітлювала проблему незадовільного контролю АТ в українській популяції та зробила акцент на деяких причинах, що сприяли створенню цієї ситуації, а саме – недостатній ефективності лікування, зокрема внаслідок низької прихильності до лікування.

На відміну від розвинених держав в Україні набагато гірший стан із контролем АТ у популяції хворих на АГ. За даними епідеміологічних досліджень, в українській міській популяції пацієнтів з АГ частка тих, у кого АТ тримається на рівні 140/90 мм рт. ст., становить усього 16% (у селах – лише 9-10%). Водночас частка пацієнтів з ефективним контролем АТ у Європі дорівнює 30-50% (J. Redon et al., 2016), у США – 53% (S.S. Yoon et al., 2015), тоді як у Канаді досягають та утримують цільові рівні АТ понад 60% осіб (R.S. Padwal et al.). На тлі цих показників прагнення американських експертів до нових, більш жорстких цілей у контролі АТ видається більш оптимістичним.

Але чи реально виконувати нові завдання в Україні за умов, коли не досягнуті ті, що були на меті 10 років тому? Можливо, доцільніше зосередитися на розумінні причин, які не дають нам змоги вийти на певний рівень, щоб рухатися далі?

Лектор наголосила на одному з найважливіших питань, що безпосередньо пов'язане з ефективністю контролю АТ, а саме: «Чим лікуються наші пацієнти?».

Аналіз структури призначень лікарями препаратів для лікування АГ показує, що частка блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) та комбінацій на їх основі становить 37%, тоді як частка інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) – 63%. Нібито ситуація непогана, й очевидно, що лікарі чітко усвідомлюють, що саме блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС) є препаратами першої лінії терапії АГ, і призначають саме їх більшості пацієнтів. Натомість, як виявляється, пацієнти купують БРА лише в 15% випадків, тоді як ІАПФ віддають перевагу 86% (PharmXplorer, березень, 2018). Опитування показало, що це зумовлено особистим вибором пацієнтів або порадами фармацевтів. Отже, існує істотна різниця між структурою призначень антигіпертензивних препаратів і структурою тих лікарських засобів, які насправді застосовують пацієнти.

Чи можна розглядати низьку частоту застосування БРА як одну з причин неефективного контролю АТ?

Відомо, що ІАПФ є ефективними засобами в зниженні АТ і зменшенні ризику ускладнень АГ. Однак в Україні в структурі аптечних продажів переважають представники перших поколінь ІАПФ, яким притаманний нетривалий ефект: одним із лідерів продажів є каптоприл, і цей факт уже не потребує коментарів. Водночас очевидно, що ефективний контроль АТ протягом доби легше забезпечити за умови призначення препаратів із виразною й довготривалою дією – не менш ніж 24 год після прийому. Проте навіть виконання цієї умови часто буває замало, й багато пацієнтів потребують призначення комбінованої антигіпертензивної терапії для посилення ефекту.

На жаль, наші пацієнти цього не знають. Вони приймають неоптимальну терапію, самостійно переривають її внаслідок неефективності чи появи побічних ефектів. Вони припиняють довіряти лікарям і спираються на поради знайомих і телебачення.

Тим часом проста дія – призначення препарату, який забезпечить оптимальний рівень АТ упродовж доби після одноразового прийому та буде добре переноситися, – може істотно вплинути на прихильність до лікування. Успіх буде відчутнішим, якщо лікар витратить декілька хвилин, аби поінформувати пацієнта про ризики, пов'язані з непостійним прийомом терапії чи вживанням антигіпертензивних засобів із недостатньо тривалою дією. Демонстрація пацієнтові його ступеня ризику за допомогою шкали SCORE, а також роз'яснення, що інсульт



З. Чанаді

Л.А. Міщенко



М.В. Хайтович



Л.В. Распутіна



найчастіше трапляються в ранкові часи, коли концентрація препаратів короткої дії в крові мінімальна, будуть стимулами для виконання лікарських призначень.

З огляду на це дуже дивно видається низька прихильність лікарів до призначення БРА, адже представники цієї групи зарекомендували себе в усьому світі як препарати з виразним і тривалим антигіпертензивним ефектом і доброю переносимістю.

За даними одного з останніх метааналізів, у якому вивчали ефективність і безпечність ІАПФ та БРА, останні демонструють плацебоподібну переносимість, тобто кількість побічних ефектів і припинень терапії з цього приводу на тлі БРА є мінімальною (F. Messerli et al., 2018).

Препарати групи БРА сьогодні дуже широко представлені в Україні, й лікарі мають можливість обирати препарат залежно від індивідуальних особливостей пацієнта, адже деяким представникам групи притаманні унікальні властивості. З цієї точки зору цікаво розглянути один із найвідоміших і добре вивчених БРА – телмісартан. До прикладу, зарубіжні лікарі у своїй практиці віддають перевагу телмісартану, зважаючи на його здатність ефективно контролювати АТ протягом 24 год при одноразовому застосуванні та доведений профілактичний ефект у зниженні ризику СС ускладнень, – це показали результати опитування спеціалістів, яке провели Ramakrishnan і співавт. (2018).

Які додаткові переваги має лікування телмісартаном – про це йшлося в доповідях інших спікерів.

Завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Микола Валентинович Хайтович присвятив свою доповідь фармакокінетичним особливостям телмісартану.

Продовження на стор. 44.





# IX Міжнародний кардіосаміт в Україні: є відповіді на важливі питання

Продовження. Початок на стор. 43.

Професор М.В. Хайтович зауважив, що сьогодні й лікарі, й пацієнти віддають перевагу антигіпертензивним засобам, які можна приймати 1 раз на добу, орієнтуючись на інформацію в інструкціях. Але фахівці мають аналізувати не тільки інформацію щодо кратності прийому препарату, а й фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики, дані щодо його біодоступності, розподілу, метаболізму. Наприклад, усі БРА рекомендовано приймати 1 раз на добу, при цьому в інструкції в деяких із них вказується, що концентрація в плазмі крові препарату та його активного метаболіту при пероральному прийомі зменшуються поліекспоненційно з термінальним часом напіввиведення приблизно 2 та 6-9 год відповідно. Тож якщо препарат приймають уранці, то за 24 год, наступного ранку перед пробудженням пацієнта, концентрація активного метаболіту в крові буде дуже низькою.

Якщо розглядати з цієї точки зору телмісартан, то він є одним із найкращих серед сартанів щодо забезпечення рівномірної та стабільної концентрації в крові, а це, своєю чергою, є важливою умовою підтримки стабільного рівня АТ. Телмісартан має період напіввиведення близько 24 год: це є запорукою того, що вжита зранку таблетка захищатиме пацієнта від СС катастроф до часу наступного прийому.

Телмісартан метаболізується лише в II фазу — найбільш безпечно (I фаза метаболізму препаратів значною мірою залежить від функції печінки, генетичних аспектів та взаємодії з іншими лікарськими засобами). Виводиться телмісартан практично на 100% із жовчю, що робить можливим його використання в пацієнтів із нирковою недостатністю. Це означає, що навіть в осіб похилого віку та пацієнтів із печінковою чи нирковою недостатністю метаболізм та елімінація телмісартану не будуть порушені.

Середній об'єм розподілу ( $V_{ss}$ ) телмісартану становить приблизно 500 л, що вказує на швидкий перехід активної речовини із системного кровотоку до органів і тканин. Отже, телмісартан за цим параметром — один із найкращих у групі БРА (для порівняння: об'єм розподілу деяких БРА не перевищує 35 л).

*Проблемі контролю АТ у вранішні години та можливостям телмісартану запобігти неконтрольованим пікам у цей період було присвячене українське дослідження «РАНОК», яке проводили у Вінниці та Києві.*

Кандидат медичних наук Оксана Леонідівна Рековець (ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України») наголосила, що неконтрольовані вранішні піки АТ є гострою проблемою для реальної клінічної практики, про існування якої часто не здогадуються ні лікар, ні пацієнт навіть тоді, коли ретельно контролюють тиск. У таких випадках фахівці задоволені результатами «офісного» моніторингу АТ, а хворі не відчувають підвищення АТ під час сну рано-вранці. Отже, ризик розвитку СС ускладнень у ранкові години в таких пацієнтів залишається високим.

Саме такі пацієнти — з контрольованим «офісним» АТ і несподівано виявленими піками АТ уранці були включені в дослідження «РАНОК».

Результати дослідження «РАНОК» представила доктор медичних наук, професор Леся Вікторівна Распутіна (кафедра пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова).

Дизайн дослідження передбачав оцінювання ефективності антигіпертензивної терапії щодо контролю АТ у ранкові години за допомогою добового моніторингу АТ (ДМАТ) у пацієнтів з АГ із контрольованим «офісним» тиском і наявністю ранкових піків АТ.

У дослідженні брали участь чоловіки та жінки старші за 30 років із діагнозом гіпертонічної хвороби I-III стадії. Також критеріями включення в дослідження були регулярний прийом антигіпертензивної терапії відповідно до сучасних рекомендацій (усі пацієнти приймали дво- або трикомпонентні комбінації) та відсутність контролю АТ у вранішні години за результатами ДМАТ.

Під час дослідження пацієнтам відкорегували терапію: замінили один із компонентів, який діє на РАС (ІАПФ або БРА: раміприл, валсартан, лосартан) на телмісартан у дозі 40-80 мг. Причина вибору телмісартану (Телсартан, Dr. Reddy's) у тому, що препарат має найдовший період напіввиведення, сприятливий метаболічний профіль і високий ступінь ліпофільності, що зумовлює краще проникнення в тканини, а відтак — ефективнішу органопroteкцію.

Контроль офісного АТ проводили після 4 тиж, контроль ДМАТ — після 8 та 12 тиж лікування.

За результатами дослідження, включення телмісартану до схеми лікування привело до зниження максимального систолічного АТ (САТ) у ранкові години, починаючи вже з 5-го тижня прийому, але максимальний ефект спостерігався після 12 тиж лікування: зниження САТ із початкових 179 мм рт. ст. до 157,6 мм рт. ст. Максимальний діастолічний АТ (ДАТ) уранці на початку дослідження становив 101,7 мм рт. ст., а після 12 тиж прийому терапії з телмісартаном — 87,1 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ).

Доповідач додала, що серед пацієнтів, які брали участь у дослідженні «РАНОК», не було жодного випадку відміни телмісартану та не спостерігалось побічних ефектів.

Аналіз результатів дослідження дав змогу зробити такі висновки:

- для оцінювання ефективності антигіпертензивної терапії слід ширше застосовувати ДМАТ;
- у структурі ДМАТ слід обов'язково аналізувати рівень АТ у вранішні години;
- термін оцінювання ефективності антигіпертензивної терапії має становити не менш ніж 12 тиж за умови постійного прийому препаратів;
- враховуючи той факт, що можливість контролювати ДМАТ існує не завжди, необхідно обирати препарат із характеристиками, які свідчать про його здатність утримувати АТ на оптимальному рівні протягом 24 год;
- включення телмісартану до схеми антигіпертензивної терапії дає змогу істотно вплинути на добовий профіль АТ, зменшити швидкість підвищення АТ уранці, ліквідувати чи зменшити ранкові піки.

Доктор медичних наук, професор Запорізького державного медичного університету Олександр Євгенович Березін приділив увагу іншій характеристиці антигіпертензивного ефекту препаратів — його рівномірності.

Лектор зауважив, що сучасні вимоги до антигіпертензивних препаратів передбачають наявність не тільки тривалого, а й рівномірного антигіпертензивного ефекту протягом доби. Показником, що характеризує рівномірність антигіпертензивного ефекту, є індекс згладжування (ІЗ). ІЗ визначають як відношення середньої величини 24-годинних ефектів і відповідного стандартного відхилення.

Встановлено, що ІЗ САТ і ДАТ є найвищим у телмісартану й амлодипіну порівняно з лосартаном, раміприлом, валсартаном і плацебо (Parati et al., 2014). При комбінованій терапії ІЗ є вищим для комбінації телмісартан/гідрохлортиазид (ГХТЗ) порівняно з комбінаціями лосартан/ГХТЗ, валсартан/ГХТЗ і плацебо (Parati et al., 2010). Встановлено також, що комбінація амлодипіну та телмісартану демонструє кращий ІЗ порівняно з монотерапією кожним із цих препаратів (Parati et al., 2014).

Особливостям терапії хворих на АГ із високим кардіометаболічним ризиком присвятила доповідь завідувач кафедри загальної практики Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Олена Борисівна Волошина.

Коли йдеться про лікування пацієнтів з АГ і розладами вуглеводно-ліпідного обміну, великі надії покладаються на БРА, яким притаманні позитивні метаболічні ефекти. На початку виступу доповідач зупинилася на такому факторі СС ризику, як інсулінорезистентність, що має спільні патогенетичні ланки з АГ.

Внутрішньоклітинним субстратом інсулінорезистентності є рецептори — активатори пероксисомної проліферації (PPAR), які акумулюють вільні жирні кислоти в пероксисомах ядра (M.A. Jay, J. Ren, 2007). Активация рецепторів PPAR-γ призводить до підвищення чутливості тканин до інсуліну, а також зумовлює вазопротекторний ефект (S. Wakino et al., 2002; D. Patsouris, 2004).

Унікальною особливістю телмісартану є здатність до активації рецепторів PPAR-γ при використанні в терапевтичних дозах (M. White, 2001; S. Mudaliar, 2003), тоді як інші БРА треба застосовувати в занадто високих концентраціях, аби досягти цього ефекту. Встановлено, що за рахунок активації PPAR-γ телмісартан зменшує інсулінорезистентність без побічних ефектів, які властиві глітазомам.

У багатьох дослідженнях доведено, що ця властивість телмісартану має позитивні клінічні наслідки (H. Takagiet al., 2013), і це дає змогу розглядати його як препарат вибору в пацієнтів з АГ і порушеннями вуглеводного обміну.

Телмісартану притаманні також інші позитивні метаболічні ефекти, а саме — вплив на показники ліпідного обміну (Derosa et al., 2004). Препарат знижує рівень загального холестерину у хворих із високим початковим рівнем на 18% після 6 міс застосування та додатково знижує рівень загального холестерину на 12% навіть у пацієнтів, які приймають статини (T. Inoue et al., 2007).

Порівняно з валсартаном і кандесартаном телмісартан більш виразно коригує рівень глюкози плазми, інсуліну та тригліцеридів, а також зменшує рівні адипонектину, С-реактивного білка та значення індексу НОМА (Y. Miura et al., 2005; S. Yamada et al., 2008).

У пацієнтів із діабетичною нефропатією телмісартан продемонстрував здатність не тільки зменшувати резистентність до інсуліну та підвищувати толерантність до глюкози, а й знижувати рівень альбумінурії та гальмувати прогресування дисфункції нирок (P. Balakumar et al., 2012).



О.Л. Рековець



О.Є. Березін



О.Б. Волошина



Т.М. Соломенчук

Отже, телмісартан є унікальним БРА з метаболічними плейотропними ефектами, який покращує показники вуглеводного й ліпідного обміну та є препаратом вибору у хворих на АГ із високим кардіометаболічним ризиком (із метаболічним синдромом, цукровим діабетом, порушеннями ліпідного обміну тощо).

Важливий передумові ефективного лікування АГ — прихильності пацієнтів до лікування приділила увагу доктор медичних наук, професор кафедри сімейної медицини ФДПО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького Тетяна Миколаївна Соломенчук.

У реальній лікарській практиці недостатня прихильність до лікування є дуже актуальною проблемою. За даними мета-аналізу, серед 19,5 тис. хворих протягом 12 міс припинили антигіпертензивне лікування 23%, перервали — 31%, змінили препарат — 35%, і лише 27% хворих не змінювали лікування (C. Bourgauff, 2001).

При цьому втрата контролю над АТ спостерігалась у 41% випадків, розвиток інфаркту міокарда — в 15% пацієнтів, інсульту — у 22%, збільшення витрат на лікування відбулося в 44% випадків (A. Dragomir, 2010; J.M. Neutel, 2003).

Відомо, що неадекватний вибір препарату (групи лікарських засобів) — одна з основних причин недостатнього комплаєнсу. При цьому мають важливе значення такі характеристики препарату, як ефективний контроль над усіма параметрами ДМАТ, 24-годинна тривалість дії, одноразовий прийом упродовж доби, переносимість (відсутність/прийнятність профілю побічних ефектів), доступна ціна.

Телмісартан може відповісти всім цим вимогам, а наявність якісного генеричного препарату (Телсартан, Dr. Reddy's) робить тривалу терапію доступнішою для українських пацієнтів. Слід зауважити, що для Телсартану отримані докази щодо відповідності фармакокінетичних характеристик таким оригінального препарату.

Отже, призначення Телсартану може сприяти досягненню високого комплаєнсу та, як наслідок, ефективному контролю АТ протягом доби та зниженню СС ризику.

Під час обговорення переваг телмісартану лектори наголосили на багатьох перевагах застосування подвійних або потрійних комбінацій на основі телмісартану, а саме:

- стабільний контроль рівня АТ протягом доби, зокрема в небезпечні ранкові години;
- ефективна профілактика СС ускладнень і смерті від СС подій у пацієнтів із високим ризиком;
- посилення кардіо- та нефропротекторних ефектів;
- прийнятний ризик побічних ефектів завдяки добрій переносимості телмісартану та використанню компонентів комбінації в низьких дозах;
- додаткові переваги в лікуванні пацієнтів із метаболічним синдромом і цукровим діабетом у вигляді позитивних метаболічних ефектів.

Підготувала **Олександра Демецька**





А.Е. Березин, д. мед. н., профессор, Запорожский государственный медицинский университет

# Перспективные направления медикаментозного лечения острой и хронической сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность (СН) остается потенциально фатальной стадией прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний и отличается увеличивающейся распространенностью, высокой социальной значимостью и огромной финансовой нагрузкой на ресурсы системы здравоохранения [82]. Масштаб проблемы СН в развитых странах мира настолько велик, что в последние десятилетия о ней говорят как об эпидемии, поглощающей как минимум половину всех экономических ресурсов, затраченных на первичное обращение и госпитализацию [16]. Несмотря на то что в развитых странах мира не менее 3% всех госпитализаций непосредственно связаны с впервые выявленной или прогрессирующей острой СН [12], ежегодный показатель смерти от острой СН и острой декомпенсации хронической СН (ХСН), по данным EuroHeart Failure Survey II, колеблется в пределах 16-23% [35]. С учетом смерти от кардиогенного шока этот показатель возрастает до 53% [55]. Около 50-57% всех пациентов с ХСН погибают в течение первых 5 лет после верификации диагноза [37]. При этом среди пациентов в возрасте старше 75 лет этот показатель превышает 10% и продолжает прогрессивно увеличиваться [47, 64].

Несмотря на достаточно подробно разработанную концепцию профилактики, диагностики и лечения острой и хронической СН, большинство рекомендаций, созданных национальными медицинскими обществами с высокой научной репутацией, посвящены именно ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ <40%) (СНснФВ), тогда как возможности различных фармакологических стратегий для СН со средней ФВ ЛЖ (40-49%) (СНсрФВ) и сохраненной ФВ ЛЖ (50-59%) (СНсохрФВ)

продолжают уточняться и широко дискутируются [72, 93]. Более того, различные фенотипы СН отличаются друг от друга не только этиологическим спектром, особенностями клинического статуса, скоростью естественной эволюции, показателями смертности/летальности, но и подходами к стратификации риска, диагностике и лечению (рис. 1). Действующие клинические рекомендации рассматривают инициальное стандартное симптоматическое лечение острой и хронической СН с помощью

диуретиков, вазодилататоров и инотропных агентов как временную меру для реверсии клинических симптомов СН (утомляемость, одышка, отеки, другие признаки ретенции жидкости) и достижения клинической/гемодинамической стабилизации и эуволемического состояния [72]. Однако подобный подход, основанный на улучшении клинического статуса пациентов с СН, мало влияет на выживаемость и риск повторной госпитализации [40]. Улучшение клинических исходов достигается путем дополнительного назначения адекватных доз ИАПФ, АРА, β-АБ и АМКР [17, 39, 40]. Тем не менее для многих клинических ситуаций, связанных с прогрессированием СН, именно коморбидные состояния, включая сахарный диабет (СД), хроническую болезнь почек, ожирение, гиперурикемию, гипотиреоз, АГ, в значительной мере определяют эффективность фармакологического лечения различных фенотипов СН [10, 79]. Все это создает необходимость поиска новых путей эффективного лечения острой и хронической СН, принципы которых представлены на рисунке 2. Настоящий обзор литературы посвящен обсуждению перспективных направлений медикаментозного лечения различных фенотипов СН.

### Нестероидные АМКР

Активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) посредством альдостеронового сигнального механизма осуществляется через специфические МКР. Последние широко представлены

в различных эпителиальных, эндотелиальных и мезенхимальных тканях, а также кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках, клетках эпителия канальцев нефрона, нейронах, макрофагах и адипоцитах. МКР опосредуют огромное количество специфических эффектов клеточного типа, многие из которых не связаны с векторным переносом ионов солей и воды [54]. МКР, как и другие стероидные рецепторы, представляют собой активируемый лигандом ядерный фактор транскрипции, который регулирует экспрессию генов, кодирующих белки, опосредующие его функцию через универсальные клеточные сигнальные пути (Akt/PI3/STAT). Несмотря на то что последние установлены, механизмы, с помощью которых МКР активируются стероидами, не вполне ясны. Неактивные МКР, предназначенные для транскрипционной функции, связаны с белками-шаперонами, которые удерживают рецептор в конформации, подходящей для связывания лиганда, и находятся в неактивном состоянии, в основном в цитоплазме [28]. После активации МКР транслоцируются в ядро, где образуют димеры и рекрутируют транскрипционные кофакторы с образованием комплекса транскрипции с элементами ответа ДНК-гормона с целью инициировать транскрипцию специфических эффекторных белков [96]. Эта сигнальная система играет фундаментальную роль в ремоделировании сердца и сосудов при различных кардиоваскулярных заболеваниях, включая СН [8].

Доказательства роли хронической блокады МКР при ХСН представлены только для первой (спиронолактон) и второй (эплеренон) генерации этого класса веществ и касаются их способности снижать смертность и потребность в повторных госпитализациях у пациентов с СНснФВ. Это нашло свое отражение в действующих рекомендациях по профилактике и лечению СН (класс рекомендаций IA), в то время как роль представителей третьей генерации АМКР (финеренон) в лечении СН не установлена и требует детального изучения. В отличие от стероидных АМКР (спиронолактон, эплеренон), финеренон представляет собой дигидропиридиновый дериват с крайне высокой специфичностью к МКР и низкой аффинностью к прогестероновым, глюкокортикоидным и андрогенным рецепторам. В этом контексте предполагается, что большая селективность финеренона может благоприятно сказаться на частоте ожидаемых нежелательных эффектов, свойственных всему классу АМКР: гинекомастии, гиперкалиемии и снижении почечной функции. По крайней мере,

Фенотипы СН	Пожилые	Мужской пол	Смертность	АГ	ИБС	ИАПФ	АРА	АРИН	β-АБ	АМКР
СНснФВ (<40%)	+	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
СНсохрФВ (≥50%)	+++	+	++	+++	+	x	+++	?	x	+++
СНсрФВ (40-49%)	++	++	++	+++	++	?	+++	?	?	+++

Рис. 1. Фенотипы СН: различия в оценке прогноза и подходах к лечению  
Примечания. АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; АРИН – антагонисты рецепторов ангиотензина II / ингибиторы неперилизина; β-АБ – β-адреноблокаторы; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.



Рис. 2. Перспективные направления фармакологического лечения острой и хронической СН

Продолжение на стр. 46.



# Перспективные направления медикаментозного лечения острой и хронической сердечной недостаточности

Продолжение. Начало на стр. 45.

в экспериментальных исследованиях финеренон превосходил эплеренон по способности повышать диурез, уменьшать гипертрофию миокарда, снижать циркулирующий уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП) и степень протеинурии [7]. Более того, в анимационной модели финеренон намного лучше, чем эплеренон, предотвращал ремоделирование сердца после инфаркта миокарда (ИМ) [43].

В клинических условиях получены доказательства достаточно высокой безопасности и хорошей переносимости финеренона у пациентов с хронической СНснФВ [70]. В последующем в плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ARTS-HF (MinerAlocorticoid Receptor antagonist Tolerability Study – Heart Failure) финеренон в дозе 5–10 мг/сут оказался эффективнее спиронолактона в дозе 25–50 мг/сут по способности снижать концентрацию NT-proMНУП у больных с хронической СНснФВ (n=392). Необходимо отметить, что частота возникновения гиперкалиемии и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) была ниже в группе финеренона, чем в группе спиронолактона [69]. Таким образом, если оценивать только суррогатные конечные точки, можно предположить, что финеренон имеет существенные преимущества перед АМКР первой (спиронолактон) и второй (эплеренон) генерации, что требует подтверждения в условиях более крупных РКИ.

## Уродилатин

Уродилатин является одним из представителей семейства эндогенных НУП, широко представленных в различных биологических жидкостях [9]. К настоящему времени идентифицированы несколько типов НУП, а именно: предсердный (тип А – ПНУП), мозговой (тип В – МНУП), васкулярный (тип С – СНУП), D-тип НУП и уродилатин. МНУП, ПНУП и уродилатин проявляют свой биологический эффект путем кооперации со специфическим ПНУП-рецептором 1 типа [9]. Последний активируется гуанилатциклазным сигнальным механизмом и обеспечивает вазодилатацию, стимуляцию диуреза, снижение продукции ренина, катехоламинов, а также люситропный (улучшение релаксации миокарда. – Прим. ред.), антипролиферативный и антимитотический эффекты [9]. Уродилатин синтезируется в эпителии тубулярного аппарата нефрона в ответ на повышение локальной концентрации натрия, оказывая непосредственное диуретическое действие через ингибирование резорбции соли и воды в проксимальном отделе нефрона, дилатацию приводящей артериолы и констрикцию отводящей артериолы, что оказывает регулирующее влияние в отношении СКФ. Циркулирующий уровень уродилатина, как и других представителей семейства НУП, находится под контролем эндопептидаз, а клиренс зависит от экспрессии ПНУП-рецепторов 1 и 3 типов. Таким образом, эндогенные эффекты уродилатина выглядят достаточно привлекательно

с точки зрения их модуляции у пациентов с острой и хронической СН, поскольку затрагивают ключевые аспекты патогенеза этого заболевания.

Действительно, в экспериментальных и клинических условиях получены доказательства кардио- и ренопротекторных качеств уродилатина [4]. Так, в ранних исследованиях II фазы внутривенное введение синтетического уродилатина (уларитид) как здоровым лицам, так и пациентам с острой декомпенсацией СН способствовало существенному снижению системного артериального давления (АД), легочного капиллярного давления и периферического сосудистого сопротивления на фоне повышения ударного объема и сердечного индекса, диуреза и натрийуреза [19, 22, 41]. В исследованиях SIRIUS (Safety and efficacy of an Intravenous placebo-controlled Randomized Infusion of Ularitide in a prospective double-blind Study in patients with symptomatic, decompensated chronic heart failure) I и II в широком диапазоне доз (от 7,5 до 30 нг/кг/мин) при 24-часовой внутривенной инфузии синтетический аналог уродилатина не только способствовал снижению легочного капиллярного давления, но и достоверно чаще по сравнению с плацебо приводил к улучшению клинического состояния, реверсии диспноэ, снижению потребности в дополнительной диуретической терапии, повышению сердечного индекса и реверсии циркулирующего уровня ПНУП и тропонина Т [58–60]. Тем не менее при проведении специально спланированного РКИ III фазы TRUE-AHF (TRial of Ularitide's Efficacy and safety in patients with Acute Heart Failure) не было получено доказательств, касающихся существования преимуществ длительной 48-часовой инфузии синтетического аналога уродилатина в дозе 15 нг/кг/мин у пациентов с острой декомпенсацией СН (n=2152) в отношении кардиоваскулярной смертности и смерти от СН [67]. Результаты РКИ TRUE-AHF близки к таковым РКИ ASCEND-HF, которые также не продемонстрировали преимуществ рекомбинантного человеческого МНУП несеретид при острой СН в краткосрочной перспективе, хотя фармакотерапевтический профиль обоих препаратов позволял надеяться на благоприятные изменения в выживаемости больных при длительном наблюдении [53].

## Цендеритид

Ранее в ряде РКИ рекомбинантный человеческий МНУП несеретид продемонстрировал противоречивые результаты в лечении пациентов с острой декомпенсацией ХСН [66, 77]. Многие исследователи отмечали, что широкий спектр нежелательных побочных эффектов препарата существенно превосходит его терапевтический потенциал [74, 90]. Начиная с 2001 года, когда Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило использование несеретид для лечения острой СН и острой декомпенсации ХСН, продолжают накапливаться

данные о нефротоксичности этого препарата на фоне тенденции к повышению смертности. Они нашли свое подтверждение в результатах РКИ ASCEND-HF [71]. В целом эти данные привели к высокой доле скептицизма, касающейся потенциала рекомбинантных НУП в лечении пациентов с острой СН.

Новые возможности появились после синтеза центеритида – человеческого СНУП, который обладал способностью реализовывать свой фармакологический эффект через активацию гуанилатциклазных рецепторов двух типов – А и В [18]. Кроме того, препарат проявлял чрезвычайно высокую аффинность к рецептору ПНУП 2 типа, благодаря чему в меньшей мере, чем несеретид, индуцировал системную вазодилатацию и гипотензию, негативно влияющую на почечный кровоток и диурез. В экспериментальных условиях центеритид продемонстрировал антифибротический и ренопротекторный эффекты. В клинических исследованиях I фазы была обнаружена способность препарата улучшать системную гемодинамику и почечный кровоток. В последующем у пациентов с ишемической острой СН и острой декомпенсацией ХСН центеритид уменьшал потребность в механической инотропной поддержке существенно лучше, чем плацебо. Вместе с тем снижения риска наступления смертельного исхода на фоне использования препарата в первые 48 ч острой СН получено не было.

## Комбинация сакубитрил + валсартан (LCZ696)

Сегодня на рынке присутствует фиксированная комбинация ингибитора неприлизина сакубитрила и АРА валсартана. Неприлизин представляет собой эндогенный фермент, основная биологическая роль которого сводится к деградации широкого спектра биологических пептидов, включая НУП и амилоидозависимые протеины. Результатом этого эффекта является повышение циркулирующего уровня вазоактивных НУП в крови.

Фиксированная комбинация сакубитрила и валсартана – первый представитель нового класса лекарственных средств, созданных для лечения ХСН. Препарат получил одобрение FDA после досрочного завершения РКИ PARADIGM-HF, в котором оценивалась эффективность и безопасность его применения у пациентов (n=8442) с хронической СНснФВ (первоначально <40%, а затем в ходе проведения рандомизации эта величина была снижена до ≤35%) и повышенной концентрацией МНУП. В качестве препарата сравнения использовался ИАПФ эналаприл. Согласно полученным данным применение комбинации сакубитрил + валсартан позволило снизить риск внезапной смерти на 20%, вероятность первичной и повторной госпитализации – на 21 и 23% соответственно по сравнению с эналаприлом [80]. При этом профиль безопасности комбинации был сходным с таковым эналаприла. Исследователи полагают, что улучшение клинических исходов при терапии ХСН, основанной на двойной блокаде РАС и неприлизина, может быть связано с реверсией

кардиального фиброза и гипертрофии миокарда, улучшением функции эндотелия и уменьшением биомеханического миокардиального стресса. Кроме того, сакубитрил, вероятно, обладает самостоятельным кардио- и ренопротекторным эффектом.

Еще одним предметом обсуждения в научных дискуссиях стали опасения о возможно высокой ожидаемой частоте ангионевротического отека вследствие двойной блокады РАС и неприлизина. Действительно, в РКИ наблюдался достоверно более высокий риск возникновения этого потенциально фатального осложнения на фоне применения ингибиторов АПФ и неприлизина, чем при приеме ИАПФ. Вместе с тем предварительные данные позволяли считать, что комбинация сакубитрила и валсартана может быть существенно безопаснее омапатрилата. Хотя номинально частота возникновения ангионевротического отека в группе пациентов, получавших данную комбинацию в РКИ PARADIGM-HF, была выше, чем в группе ИАПФ эналаприла (19 случаев по сравнению с 10 случаями соответственно), эти побочные явления не были угрожающими для жизни и не требовали специального лечения, кроме отмены терапии. На этапе включения в исследование около 20% пациентов были исключены из групп эналаприла или комбинации сакубитрила и валсартана вследствие различных причин, среди которых >50% (n=1138) были связаны именно с возникновением нежелательных эффектов лекарственных средств [93].

Поскольку неприлизин является одним из энзимов, вовлекаемых в деградацию и последующий клиренс протеинов амилоида, существовала гипотетическая опасность повышения риска системного амилоидоза. Для пациентов с ХСН одним из компонентов амилоида могут стать концевые фрагменты НУП. Формирующийся в этом случае амилоид проявляет тропность к мозговой ткани, локализуясь преимущественно в префронтальной коре и ядрах промежуточного мозга. Насколько этот процесс ответственен за возникновение когнитивных нарушений, ослабление функции запоминания и прогрессирования деменции, не вполне понятно. Однако в РКИ PARADIGM-HF не было обнаружено каких-либо негативных эффектов длительной двойной блокады РАС и неприлизина у пожилых лиц с ХСН [93].

В целом оказалось, что комбинация сакубитрил + валсартан может заменить терапию на основе ИАПФ эналаприла в качестве золотого стандарта лечения СНснФВ. Данных о клинической эффективности нового препарата у пациентов с другими фенотипами ХСН пока не получено. Однако согласно результатам РКИ II фазы PARAMOUNT-HF у больных с ХСН (n=301) и сохраненной ФВ ЛЖ 12-недельное использование комбинации сакубитрил + валсартан способствовало большему снижению концентрации NT-proMНУП, чем применение валсартана. В отличие от МНУП, NT-proMНУП не является субстратом для неприлизина, и в этом контексте полученные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии сакубитрила + валсартана в отношении миокардиального биомеханического стресса и кардиоваскулярного ремоделирования [80]. Клиническая значимость полученных данных в настоящее время оценивается в РКИ PARAGON-HF, основанном на анализе клинических исходов 4300 больных с хронической СНсохрФВ [83].



**Стимуляція солюбілізованої гуанілатциклази**

Модулювання біологічних ефектів оксиду азоту (NO) виглядає достатньо привлекательно з точки зору превенції виникнення і прогресування дисфункції ендотеліа, котра, в свою чергу, розглядається в якості важливого механізму формування кардіоваскулярних захворювань і їх ускладнень, включаючи СН. Установлено, що біодоступність NO при СН залежить від зниження синтезу останнього, підвищення його деградації внаслідок оксидативного стресу і порушень в системі регуляції його синтезу [2, 3]. Приймаючи до уваги ці факти, традиційні підходи, касаючі використання донорів NO в формі нітратів або похідних сидноніміну, не враховують основних причин зниження біодоступності NO, виглядають малопривлекательно і відрізняються низькою клінічною ефективністю. Альтернативним підходом є модулювання активності NO-залежимої солюбілізованої (растворимої) гуанілатциклази [84]. Дійсно, прогресування СН тісно асоціюється зі зниженням активності солюбілізованої гуанілатциклази, зменшенням тканинної перфузії і збільшенням периферичного судинного опору на фоні дефіциту циркулюючого NO і оксидативного стресу. Припускають, що підтримка активності солюбілізованої гуанілатциклази може стати достатньо ефективним методом запобігання кардіальному і васкулярному ремоделюванню, розвиваючомуся внаслідок накопичення міжклітинного матриксу, фіброзу, ішемічного/реперфузійного міокардіального пошкодження, біомеханічного стресу, а також апоптозу кардіоміоцитів і мітохондріальної дисфункції [44]. Вероятно, ці ефекти могли б бути потенційовані ІАПФ або АРА, враховуючи потенційну синергічність фармакологічного дії в відношенні принципових молекулярних цільових [33].

Синтезована к нинішньому часу група лікарських препаратів (цінацигуат, ріоцигуат, веріцигуат), молекулярною цільовою котрих є солюбілізована гуанілатциклаза, демонструє широкий спектр прямих і непрямих кардіоваскулярних і ренальних ефектів (стимуляція діурезу, зниження перед- і післянавантаження, легочного капілярного тиску, підвищення насосної функції міокарда), котрі могли б бути корисними при ліанні різних фенотипів СН [62]. Один з них – ріоцигуат – уже одобрено для ліанні легочної АГ в ряду країн [34]. Тем не менше найбільш серйозним обмеженням для їх широкого застосування є показання СН, являється системна постуральна гіпотензія, іноді дуже виражена [33]. В ранньому неконтрольованому дослідженні цінацигуат (відомий також як ВАУ58-2667) сприяв достовірному зниженню тиску наповнення ЛЖ і регресії диспної у пацієнтів з острою СН [62]. Системна гіпотензія відзначалася дослідниками як найбільш частий небажаний побічний ефект. В наступному в програмі COMPOSE, включаючій в себе три РКІ з різними варіантами дозування цінацигуату пацієнтам з острою СН, не було підтверджено сприятливого ефекту препарату в відношенні тяжкості і реверсії диспної, покращення клінічного статусу хворих

і підвищення контрактильної здатності міокарда ЛЖ. В зв'язі з цим всі три РКІ були одночасно завершені [32].

В подвійному сліпому РКІ ІІб фази LEPHT (Left Ventricular Systolic Dysfunction Associated With Pulmonary Hypertension Riociguat Trial) ріоцигуат продемонстрував свою здатність збільшувати контрактильні якості міокарда і знизити легочне судинне опір у хворих з легочною АГ (n=201), індукованою систолічною дисфункцією ЛЖ [76]. При цьому препарат не мав суттєвого впливу на легочне АД. Враховуючи, що легочна АГ є більш частим знахідкою у пацієнтів з ХСН і збереженою ФВ, представляє клінічний інтерес перспектива покращення результативності ліанні саме цього фенотипа захворювання. В РКІ VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction) і SOCRATES-PRESERVED (Soluble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED ejection fraction) тестувалася гіпотеза про можливість покращення клінічних ісходів у пацієнтів з хронічною СНсохрФВ при додаванні к стандартній терапії веріцигуату [6, 24]. Аналіз отриманих даних показав, що в групі веріцигуату мав місце більш суттєве зниження циркулюючого рівня NT-proMNP і об'єму лівого передсердя, чим в групі традиційного ліанні. При цьому частота виникнення системної постуральної гіпотензії була невисокою [27]. В цьому контексті, вероятно, потребують більш масштабні РКІ з оцінкою твердої клінічної кінцевої точки, щоб більш детально оцінити перспективи нового класу речовин в ліанні різних фенотипів СН.

**Серелаксин**

Серелаксин є представником рекомбінантного аналога ендогенного людського пептиду релаксину-2, що належить до родини релаксинів RXFP1 (Relaxin Family Peptide Receptor 1), що викликають безпосередній вазодилатуючий ефект через стимуляцію мембран-асоційованих G-протеїноопосередкованих рецепторів [91]. Останні широко представлені в ендотелії, міокарді, тубулярному апараті нефрону і мозку. Релаксини грають важливу роль в гемодинамічній адаптації організму жінки к вагітності [21]. Підвищення концентрації релаксинів в крові забезпечує підвищення гломерулярної фільтрації як за рахунок збільшення ефективного кровотоку через гломерулярний апарат, так і внаслідок потенціювання локального вазопресорного ефекту ангіотензину ІІ в відношенні відносячої артеріоли. Крім того, релаксини сприяють збільшенню миттєвого об'єму кровообігу, безпосередньо впливаючи на підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) і ударного об'єму. Установлено, що ці пептиди здатні активувати швидкі сигнальні шляхи (АМРКАКТ), що призводять до експресії NO-синтази, а також ряду сигнальних шляхів замедленого типу (ALK-5/Smad2/3), що сприяють стимуляції рецептора ендотеліна типу В і експресії проангіогенних факторів росту і матриксних металопротеїназ (стромеліазини і желатинази) [5, 48, 95]. Таким

образом, модулюючи ендогенні вазодилатуючі ефекти, релаксини здатні потенціювати діурез і запобігати кардіоваскулярному ремоделюванню без негативного впливу в відношенні системного АД. Ці якості релаксинів виглядали дуже привлекательно і вкладалися в концепцію ліанні острою СН, що і привело до створення рекомбінантного аналога ендогенного людського пептиду релаксину-2 – серелаксину [63].

В клінічних умовах серелаксин досліджувався в спеціально організованому подвійному сліпому РКІ Pre-RELAX-AHF, в котрому були включені 92 234 пацієнта з острою СН. Хворі отримували 48-годинну внутрішньовенну інфузію серелаксину в дозі 10-250 мкг/кг/сут) або плацебо. В якості критеріїв включення використовували наявність клінічних ознак острою СН, рівень систолічного АД >125 мм рт. ст., СКФ 30-75 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Аналіз отриманих даних показав, що на фоні інфузії серелаксину мав місце реверсія вираженості одышки і інших ознак прогресування дисфункції ЛЖ, що сприяло скороченню часу перебування пацієнтів в відділенні невідкладної допомоги, зменшенню частоти смертельних ісходів внаслідок кардіоваскулярних причин і СН, а також частоти повторної госпіталізації через 60 днів після виписки зі стаціонару [88]. Результати виглядали оптимістично, що привело до проведення нового РКІ ІІІ фази RELAX-AHF. В дослідженні брали участь 1161 пацієнт з острою СН, котрі отримували серелаксин (30 мг/кг/сут в формі 48-годинної інфузії) або плацебо [86]. Пацієнти рандомізувалися в одну з двох груп спостереження в межах 18 днів після виникнення перших ознак острою СН або острою декомпенсації ХСН. Критеріями включення були систолічне АД >125 мм рт. ст., СКФ 30-75 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, наявність одышки в стані спокою, ознаки «переїздки» малого кола на рентгенограмі, а також збільшення концентрації МНУП в крові. Серелаксин підтвердив свою здатність суттєво зменшувати вираженість одышки у пацієнтів з острою СН, однак препарат не вплив на показателі смертності і потребу в повторних госпіталізаціях в короткотерміновій перспективі (в межах 60 днів) [86]. Тем не менше показателю загальної смертності через 180 днів після виписки зі стаціонару було достовірно менше в групі серелаксину, чим в групі плацебо (відношення шансів, ОШ 0,63; 95% довірительний інтервал, ДІ 0,43-0,93; p=0,02). Зниження частоти кардіоваскулярної смертності через 180 днів після виписки також було виявлено в групі серелаксину. Інтересно, що покращення клінічних ісходів не залежало від фенотипу СН і регіструвалося у пацієнтів з СНсохрФВ і СНсохрФВ [25]. При цьому інфузія серелаксину призводила до вираженого зниження вмісту в плазмі крові МНУП, тропоніну Т і креатиніну на фоні зменшення величини легочного капілярного тиску і збільшення добового діурезу [56, 73]. Крім того, виявлено, що серелаксин однаково ефективний як у пацієнтів з фібриляцією передсердь, так і у хворих з синусовим ритмом [23]. Однак дослідники виявили зниження частоти мозгового інсульту в групі пацієнтів з фібриляцією

передсердь і острою СН, що отримували ліанні серелаксином [23].

Можно погодитися з тим, що вчені розглянули результати Pre-RELAX-AHF і RELAX-AHF як вражаючі і надієвісні, тому наступне РКІ RELAX-AHF-2 було зустрінуто з високою долей оптимізму [89]. В цьому РКІ планується включити 6800 хворих з острою СН, розподіливши їх в групи 48-годинної внутрішньовенної інфузії серелаксину (30 мкг/кг/сут) або плацебо. Первинними кінцевими точками РКІ заявлені кардіоваскулярна смерть через 180 днів після початку терапії або клінічні ознаки прогресування СН. В якості вторинних кінцевих точок будуть проаналізовані показателі загальної смертності, комбінований показателю загальної + кардіоваскулярної смертності, частота повторної госпіталізації через 180 днів і загальна продовжителю життя в стаціонарі. Дослідження планується завершити в 2018 році. Крім RELAX-AHF-2, заплановані і виконуються RELAX-AHF-EU і RELAX-AHF-ASIA. Перше представляє собою відкриту гілку РКІ RELAX-AHF, в котрій продовжується спостереження за пацієнтами з острою СН (n=2685), що отримували ліанні серелаксином додатково к стандартній терапії. Первинною кінцевою точкою дослідження є кардіоваскулярна смерть через 180 днів після початку терапії. РКІ RELAX-AHF-ASIA засновано на спостереженні за 1520 хворими з острою СН, що отримували терапію серелаксином або плацебо додатково к стандартній ліанні протягом 48 годин. Первинною кінцевою точкою РКІ є реверсія симптомів острою СН, котра оцінюється за динамікою тяжкості одышки на протязі 48 годин спостереження. Результати обох досліджень будуть доступні к кінцю 2018 року.

**Аліскірен**

Перші прямі інгібітори реніну (ПІР: еналіскірен, реміскірен, заніскірен) були синтезовані в середині 70-х років минулого століття, а клінічні результати, касаючі їх застосування у здорових добровольців і пацієнтів з АГ, стали доступними з кінця 1980-х років. Вчені зіткнулися з рядом труднощів, зв'язаних з надзвичайно низькою біодоступністю ПІР в шлунково-кишковому тракті (<2%), коротким періодом напівжиття і низькою стабільністю компонентів в таблетованій формі, що суттєво обмежувало терапевтичний потенціал ПІР взагалі [1]. Прорив стався після синтезу аліскірену, що представляє собою непептидний низькомолекулярний ПІР для перорального застосування.

Препарат не викликає додаткового інгібування впливу на інші аспартатні пептидази, такі як катепсін D і пепсин, ні в експериментальних, ні в клінічних умовах [94]. К тому ж аліскірен в значній ступені блокує секрецію реніну навіть в відносно низьких дозах і в умовах обмеженої біодоступності. Аліскірен здатен накопичуватися в секреторних гранулах, котрі містять ренін, знизив активність останнього, а також призводити до дозової залежності зв'язування плазменного прореніну [46]. Аліскірен перешкоджає зв'язуванню реніну і прореніну на специфічних рецепторах [78], затримує продукцію

Продолжение на стр. 48.



# Перспективные направления медикаментозного лечения острой и хронической сердечной недостаточности

Продолжение. Начало на стр. 45.

ангиотензина II за счет ренин-зависимых и ренин-независимых механизмов [29]. Таким образом он предотвращает реализацию феномена «ускользания», характерного для остальных препаратов, блокирующих РАС, включая ИАПФ и АРА [2].

Ранние исследования первой и второй фазы показали, что препарат способствует эффективной блокаде РАС и дозозависимому предотвращению повышения уровня системного АД и периферического сосудистого сопротивления, приводя почти к 80% редукции исходной концентрации ренина и ангиотензина II [65].

Для участия в РКИ ALOFT (Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment) были отобраны 320 пациентов с манифестной СН, получавших алискирен или плацебо дополнительно к традиционной терапии. Анализ результатов показал, что плазменное содержание МНУП в группе алискирена снизилось в большей степени, чем в группе плацебо. Это ассоциировалось с более существенной редукцией выраженности митральной регургитации, улучшением профиля трансмитрального кровотока и снижением конечно-диастолического объема ЛЖ у пациентов, получавших алискирен. Учитывая благоприятные результаты РКИ ALOFT, решение вопроса о влиянии препарата на твердые конечные точки у пациентов с СН было адресовано РКИ ATMOSPHERE (Aliskiren Trial to Minimise OutcomeS in Patients with HEart Failure) и ASTRONAUT (Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes).

В РКИ III фазы ALTITUDE принимали участие 8561 пациент с СД 2 типа в сочетании с сердечно-сосудистым заболеванием или хронической болезнью почек. Участники получали алискирен или плацебо дополнительно к ИАПФ или АРА. РКИ было остановлено преждевременно из-за проблем с безопасностью (повышение частоты гиперкалиемии, гипотензии и терминальной почечной дисфункции) и отсутствия существенного клинического эффекта [68]. Следует отметить, что среди участников этого РКИ отмечалась очень небольшая доля лиц с документированной ХСН. В РКИ III фазы ASTRONAUT приняли участие пациенты с острой декомпенсацией ХСН (n=1639), получавшие лечение алискиреном или плацебо дополнительно к стандартной терапии [31]. Авторы исследования пришли к заключению, что алискирен по сравнению с плацебо способствовал незначительному снижению относительного риска сердечно-сосудистой смерти и повторной госпитализации вследствие СН на протяжении 6 мес (первичная конечная точка) и 12 мес (вторичная конечная точка) после выписки из стационара. Анализ в подгруппах показал наличие дополнительных преимуществ у пациентов с СД 2 типа, получавших лечение алискиреном, по сравнению с плацебо [50]. В РКИ II фазы ATMOSPHERE было проведено прямое сопоставление эффективности монотерапии

алискиреном (300 мг/сут) и ИАПФ эналаприлом (10 мг 2 р/сут), а также их комбинации в когорте 7016 больных с ХСН II-IV функциональных классов по NYHA и ФВ ЛЖ <35%. У всех пациентов имела место существенная элевация циркулирующего МНУП. Первичной конечной точкой являлся комбинированный показатель кардиоваскулярной смерти и госпитализации вследствие СН. Поскольку РКИ ALTITUDE было уже остановлено ранее намеченного срока, комитет по этике ограничил рандомизацию больных с СД в РКИ ATMOSPHERE. Тем не менее среди рандомизированных лиц 1944 пациента (27,7%) имели СД 2 типа [45]. Анализ результатов РКИ ATMOSPHERE показал, что первичная конечная точка (кардиоваскулярная смерть или госпитализация вследствие СН) была зарегистрирована у 216 пациентов (33,1%) из группы эналаприла, у 172 больных (27,4%) в группе алискирена (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,67-1,00; p=0,053) и у 196 больных (29,5%) в группе комбинированного лечения (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,71-1,04; p=0,13). Таким образом, у пациентов с хронической СНснФВ и СД 2 типа не было преимуществ при использовании алискирена перед монотерапией ИАПФ эналаприлом или их комбинации. Авторы отметили низкий риск системной гипотензии в группе алискирена по сравнению с группой эналаприла (42 случая (6,7%) против 65 случаев (10,0%); p=0,04), несмотря на то что комбинированная терапия сопровождалась большим количеством побочных эффектов, не затрагивающих твердые клинические конечные точки. В целом можно заключить, что алискирен не продемонстрировал преимуществ перед стандартной терапией ХСН.

## Инотропные агенты

Инотропные лекарственные средства, такие как милринон, везнаринон и добутамин, находят широкое применение в лечении кардиогенного шока и острой СН, особенно на этапе развития органной гипоперфузии [42]. Действительно, стимуляция  $\beta_1$ -рецепторов или непосредственная активация аденيلاتциклазного механизма через ингибирование фосфодиэстеразы-3 (ФДЭ-3) сопровождается повышением инотропной активности, увеличением ЧСС, а также дозозависимым влиянием на периферическое сосудистое сопротивление и СКФ [75]. Вместе с тем представлены доказательства негативного влияния инотропной поддержки с помощью  $\beta_1$ -агонистов (добутамин) и многих представителей класса ингибиторов ФДЭ-3 (милринон) на риск смертельного исхода вследствие проаритмического эффекта, индукции ИМ и почечной дисфункции [52]. Напротив, в РКИ ESSENTIAL (The Studies of Oral Enoximone Therapy in Advanced HF) ингибитор ФДЭ-3 эноксимон не приводил к увеличению частоты смертельного исхода при длительном назначении пациентам с острой СН [57].

Одним из наиболее успешных представителей группы ингибиторов ФДЭ-3 («сенситайзеров») оказался

левосимендан, продемонстрировавший преимущества перед добутамином в отношении выраженности инотропного эффекта без существенного повышения потребления кислорода миокардом [26]. Однако в клинических условиях эти преимущества не были реализованы в виде улучшения выживаемости и снижения смертности по отношению к добутамину [38].

Новые перспективы открылись после успешной апробации омекамтива мекарбила — низкомолекулярного активатора сердечного миозина [61]. Благодаря связыванию с каталитическим доменом АТФазы миозина кардиомиоцита омекамтив мекарбил увеличивает скорость перехода миозина в связанное с актином состояние, что приводит к увеличению времени контакта актомиозинового комплекса. По сравнению с  $\beta_1$ -агонистами препарат не способствует увеличению поступления кальция из саркоплазматического ретикулума. В анимационной модели СН омекамтив мекарбил способствовал существенному увеличению величины ударного и минутного объемов на фоне снижения ЧСС [51, 81].

В ранних исследованиях I фазы у здоровых добровольцев препарат не оказывал неожиданных эффектов, кроме позитивного дозозависимого инотропного действия, сопряженного со снижением ЧСС [85]. В раннем двойном слепом РКИ II фазы применение омекамтива мекарбила у пациентов с хронической СНснФВ приводило к повышению ударного объема, ФВ ЛЖ, снижению ЧСС без негативного эффекта в отношении величин системного АД [15].

В плацебо-контролируемом РКИ II фазы ATOMIC-AHF изучалось влияние омекамтива мекарбила на выраженность одышки у 613 пациентов с острой декомпенсацией хронической СНснФВ. Оказалось, что при объединенном анализе эффекта всех использованных доз влияние омекамтива мекарбила на одышку не отличалось от такового плацебо. Только экстремально высокая доза препарата привела к значительному улучшению клинического состояния пациентов и реверсии одышки [92]. Кроме того, авторы РКИ сообщили о небольшом увеличении циркулирующего уровня тропонина I без четкого отношения к плазменным концентрациям омекамтива мекарбила. При этом не было зарегистрировано увеличения атеротромботических событий или аритмий. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом РКИ II фазы COSMIC-HF оценивали эффективность, безопасность и фармакокинетические характеристики омекамтива мекарбила при 20-недельном назначении 544 пациентам с хронической СНснФВ [87]. Полученные данные показали, что препарат обладает дозозависимым эффектом в отношении уменьшения размеров полостей сердца, повышения ФВ ЛЖ и реверсии циркулирующего пула МНУП. При этом не было отмечено эпизодов ишемии миокарда. Таким образом, омекамтив мекарбил, вероятно, представляет собой достаточно эффективный препарат с выраженным инотропным потенциалом, заслуживающим

более детального изучения в условиях широкомасштабных РКИ у пациентов с острой и хронической СН.

## Рекомбинантный человеческий нейрегулин-1

Нейрегулин является кардиальным фактором роста, который выделяется эндотелием сосудов и принимает активное участие в регуляции роста, дифференцировки тканей через систему рецепторов ErbB [14]. Ранее было установлено, что у мышей с нарушением экспрессии ErbB2 или ErbB4 возникает дилатационная кардиомиопатия с СНснФВ [20].

Система ErbB — нейрегулин является сигнальным механизмом, необходимым для предотвращения кардиотоксичности при проведении химиотерапии, включая применение доксорубицина и трастулизумаба. Эти сведения привлекли внимание исследователей с точки зрения использования эндогенного репаративного потенциала системы ErbB — нейрегулин при СН. В серии экспериментов на животных с различными моделями СН удалось установить возможность устойчивого улучшения контрактильных качеств миокарда, релаксационной функции и выживаемости после использования рекомбинантного человеческого нейрегулина-1 [49]. В клинических исследованиях II фазы были протестированы различные дозы препарата у пациентов с хронической СНснФВ (ФВ <40%) [30]. Этим пациентам случайным образом был назначен рекомбинантный человеческий нейрегулин-1 в диапазоне доз 0,3; 0,6 или 1,2 мкг/кг или плацебо внутривенно в течение 10 ч на протяжении 10 последовательных дней. По сравнению с плацебо лечение рекомбинантным человеческим нейрегулином-1 приводило к большему увеличению ФВ ЛЖ по сравнению с исходным уровнем на фоне сокращения размеров полостей ЛЖ. Эти результаты свидетельствуют о потенциальной обратимости кардиального ремоделирования при СН. Для альтернативной стратегии модулирования активности эндогенной системы ErbB — нейрегулин использовался глиальный фактор роста-2, который представляет собой изоформу нейрегулин-1 $\beta$ . У крыс внутривенное введение глиального фактора роста-2 после экспериментального ИМ на протяжении 4 нед улучшало контрактильную функцию миокарда по сравнению с плацебо [36]. Тем не менее ограниченность клинических данных не позволяет делать серьезные выводы, касающиеся возможной эффективности нового медикаментозного подхода у пациентов с СН.

В заключение необходимо отметить, что среди новых медикаментозных стратегий лечения, появившихся в последние 10 лет, несомненный успех сопутствовал только двойной блокаде РАС и неприлизина с помощью АРА валсартана + сакубитрила и АМКР. Также большие ожидания сохраняются для омекамтива мекарбила, серелаксина и потенциаторов системы НУП. Насколько они действительно оправданы, покажет недалекое будущее. Во всяком случае, крупные РКИ уже запланированы и результаты значительной части из них будут доступны для анализа в течение текущего года.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в журнале  
«Сердечная недостаточность  
и коморбидные состояния», № 1, 2018.



# Конкор® Конкор Кор®

Бісопрололу фумарат



## Працює на результат

- Надійний контроль АТ<sup>1</sup>
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС<sup>1,3</sup>
- Конкор Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН<sup>2</sup>
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН<sup>1,2,4</sup>



#### Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор, Конкор Кор

**Склад:** 1 таблетка містить 2,5 (Конкор Кор), 5 або 10 (Конкор) мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармако-терапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор: АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний  $\beta_1$ -адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального

тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, астенія, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/3322/01/01, №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна

інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

АГ — артеріальна гіпертензія, ІХС — ішемічна хвороба серця, ХСН — хронічна серцева недостатність.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. 3. TIBBS, Von Armin et al, JACC Vol. 25, No. 1 231 January 1995:231–8. 4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. — Lancet 1999; 353; 9–13.

ТОВ Фарма Старт | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна  
Компанія Acino Group, Швейцарія | [www.acino.ua](http://www.acino.ua)

MERCK

 **acino**

Швейцарські стандарти якості



# Міждисциплінарні проблеми ревматології

**Різноманітність клінічної симптоматики ревматичних захворювань (РЗ) зумовлює необхідність залучати лікарів різних спеціальностей до вибору найоптимальнішої стратегії лікування в кожного конкретного пацієнта. Обговорення проблем РЗ у колі не тільки лікарів-ревматологів, а й інших спеціалістів допомагає своєчасно встановити правильний діагноз і надалі скерувати таких пацієнтів до ревматолога. Саме ці актуальні міждисциплінарні питання в ревматології були предметом розгляду на науково-практичній конференції, яка відбулася 16 травня в м. Києві.**



**Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Борисович Яременко** розповів про сучасний стан проблеми діагностики та лікування гігантоклітинного артеріїту – ГКА (хвороби Хортон, або скроневого артеріїту).

Це один із типів васкуліту з переважним ураженням артерій крупного та середнього калібру, особливо проксимальних гілок аорти, зокрема екстракраніальних гілок зовнішньої сонної артерії. Захворюваність на ГКА становить 18 випадків на 100 тис. осіб серед людей після 50 років. При цьому жінки хворіють у 2-6 разів частіше, ніж чоловіки.

Найпоширенішими клінічними проявами ГКА є головний біль (у 2/3 хворих) і загальні симптоми (лихоманка, пітливість, загальна слабкість, втрата маси тіла). Крім цього, в 15-35% таких хворих відбувається втрата зору (M. Gonzalez-Gay et al., 2016). Відомо, що пацієнти з уже наявною частковою втратою зору на момент встановлення діагнозу мають гірший прогноз. Так, неліковані хворі з однобічною втратою зору мають 50% ризик розвитку сліпоти на інше око за деякий час (H. Wenkel et al., 2001). Також існують інші, але менш часті ускладнення ГКА. Серед них інсульт, некроз шкіри черепа, синдром Меньєра та втрата слуху (C. Dejaco et al., 2011).

Слід зазначити, що до класифікаційних критеріїв ГКА Американської колегії ревматологів 1990 року належать: 1) вік початку захворювання після 50 років; 2) «новий» головний біль – розвиток нового за характером болю чи зміна його локалізації; 3) патологія скроневої артерії – відчуття болю під час її пальпації чи зменшення пульсації, не пов'язане з атеросклерозом судин ший; 4) підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) >50 мм/год; 5) патологія артеріальної стінки, підтверджена біопсією (васкуліт із переважанням інфільтрації мононуклеарними клітинами чи запальний гранулематоз). Золотим стандартом діагностики ГКА є саме біопсія скроневої артерії. Але приблизно 10-20% біопсій можуть бути негативними в таких хворих.

Рання діагностика та призначення глюкокортикостероїдів (ГК) у пацієнтів із ГКА має вирішальне значення. Для цього існує алгоритм «швидкого шляху» (Fast-Track Pathway), який значно допомагає зменшити кількість пацієнтів із незворотною втратою зору. Він передбачає ультразвукове дослідження (УЗД) скроневої артерії та її біопсію. Найхарактернішою ультразвуковою ознакою ГКА є симптом «гало» – гомогенне, гіпоехогенне ущільнення стінки, чітко окреслене відносно просвіту судини, що візуалізується як у поздовжній, так і в поперечній площині.

У лікуванні ГКА основну роль відіграє саме ГК-терапія, котру слід призначати відразу після виникнення підозри щодо цього захворювання. У більшості випадків саме ГК можуть забезпечити значний регрес клінічної симптоматики ГКА протягом 24-48 год (S. Chatterjee et al., 2014).



**Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук, професор Світлана Іванівна Сміян** зупинилася на основних питаннях діагностики запальних і дегенеративних захворювань хребта.

Біль у спині – це одна з найчастіших причин звернення хворих як до сімейних лікарів, так і до ревматологів, неврологів і травматологів. Його поширеність у загальній популяції становить 40-80%. Серед РЗ найчастішими причинами болю в спині є спондилоартрит, спондилоартроз та остеопороз (ОП). У будь-якому випадку дуже важливо з'ясувати характер болю – запальний або механічний. Найпоширенішими причинами запального болю в спині є анкілозивний, псоріатичний та аксіальний спондилоартрит.

Слід зауважити, що біль запального характеру супроводжується ранковою скутістю та полегшується після

фізичного навантаження. Майже в усіх випадках він супроводжується запальними змінами в загальному аналізі крові – ЗАК (підвищення ШОЕ, рівня С-реактивного білка). При цьому ключовим моментом у діагностиці болю запального характеру є його розвиток у молодих людей віком до 45 років і тривалістю понад 3 міс. Лабораторно-інструментальним підтвердженням запального характеру болю є виявлення в плазмі крові антигена HLA-B27 і двобічного сакроілеїту на магнітно-резонансній томограмі ілеосакральних зчленувань.

ОП і спондилоартроз – це ті захворювання, які супроводжуються розвитком механічного болю. Для нього характерним є виникнення зазвичай після фізичного навантаження, частіше в другій половині дня та зменшення його інтенсивності після відпочинку. При лабораторному обстеженні відсутні запальні зміни в ЗАК, а рентгенологічно в хребтовому стовпі виявляють явища деструкції хряща й остеопорозу.

Що стосується ОП, то ця патологія найбільш характерна для жінок після 50 років і часто асоціюється з остеопоротичними переломами різної локалізації. Це пов'язано зі значною втратою кісткової тканини (25-30% губчастого шару та приблизно 15% кортикального шару кістки) в перші 5-15 років постменопаузи. У більшості випадків ОП розвивається безсимптомно й пацієнт дізнається про діагноз лише після першого перелому. Тому золотим стандартом діагностики ОП є рентгеновська денситометрія, котра є обов'язковим методом обстеження в жінок у постменопаузі.

На основних аспектах у лікуванні спондилоартритів зупинився у своїй доповіді «Симптоматична (і не тільки) терапія при спондилоартриті» **професор О. Б. Яременко**.

І в міжнародних, і у вітчизняних рекомендаціях зазначено, що на всіх стадіях спондилоартриту незалежно від його форми (центральної чи периферичної) як базову терапію використовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Так, хворим із больовим синдромом різної інтенсивності та ранковою скутістю в суглобах рекомендовано використання НПЗП як препаратів 1-ї лінії з одночасним урахуванням ризику та користі від їх застосування. За умови досягнення клінічного ефекту та за відсутності протипоказань доцільним є тривалий прийом НПЗП.

Серед синтетичних хворобомодифікуювальних протиревматичних препаратів препаратом 1-ї лінії у хворих на спондилоартрит з ураженням периферичних суглобів є сульфасалазин. За умови його неефективності, якщо неможливо застосувати імунобіологічну терапію (ІБТ), допустимим є призначення метотрексату.

Пацієнтам зі спондилоартритом з ізольованим ураженням хребта ГК слід застосовувати, вводючи локально в місце ураження за наявності ентезитів. Системні ГК при ізольованому аксіальному ураженні використовують при високій активності спондилоартриту, якщо неможливо досягти покращення стану пацієнта за допомогою інших медикаментозних засобів. Хворим з активним спондилоартритом, які лікувалися НПЗП, топічними ГК і сульфасалазином і мали неадекватну відповідь на лікування чи непереносимість препаратів 1-ї лінії, слід призначити інгібітори фактора некрозу пухлин (ФНП).



**Професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук Інна Іванівна Андрушко** висвітлювала у своїй доповіді проблему лихоманки неуточненого походження (ЛНП).

На сьогодні як можливі причини її розвитку розглядають понад 200 захворювань. За даними 20-річного спостереження Українського центру інтенсивної терапії сепсису, найпоширенішими причинами ЛНП є інфекційні захворювання (30-50%), пухлини (25-30%) і РЗ (15%). Серед основних інфекційних причин ЛНП виділяють системні (інфекційний ендокардит, туберкульоз, сепсис) і локалізовані (абсцеси різної локалізації). У структурі аутоімунних причин ЛНП лідирують системний червоний вовчак (СЧВ), вузликовий поліартрит, ГКА, ревматична поліміалгія тощо.



ЛНП – це клінічний стан, який характеризується постійним або періодичним підвищенням температури тіла вище 38,3 °С тривалістю протягом 3 і більше тижнів, а також неможливістю встановити діагноз після однотижневого перебування в стаціонарі.

Як правило, виділяють 4 варіанти ЛНП: 1) типова, або класична (інтермітувального характеру, стійка); 2) асоційована з нейтропенією (рівень нейтрофілів у крові <500/мм<sup>3</sup>); 3) нозокоміальна (розвивається за 72 год після госпіталізації); 4) ВІЛ-асоційована (тривалість лихоманки – понад 4 тиж в амбулаторних хворих і понад 3 днів – у госпіталізованих хворих). Слід відзначити, що чим довше триває лихоманка, тим менша ймовірність її інфекційного походження (U. Gluz et al., 2013).

Алгоритм діагностичного пошуку при ЛНП має насамперед включати детальний збір скарг, анамнезу та проведення фізикального обстеження. Необхідно прагнути, щоб хворий на ЛНП підлягав не тотальному, а селективному обстеженню відповідно до клінічної ситуації. Не завжди виправдане послідовне використання лабораторних та інструментальних методів діагностики за зростаючою складністю, інформативністю та інвазивністю. Якщо запідозрено процес інфекційної етіології, то слід виконати прокальцитоніновий тест, тест на ВІЛ-інфекцію, тест на цитомегаловірусну інфекцію, вірус Епштейна – Барр, дуоденальне зондування з бактеріоскопією мазків і посівом жовчі на мікрофлору та чутливість до антибіотиків. Якщо з'являється підозра на паранеопластичну причину ЛНП, то насамперед виконують ЗАК і стерильну пункцію.

Безперечно, ЛНП – це мультидисциплінарна проблема, складна в діагностичному та лікувальному аспектах, що зумовлено відсутністю чітких рекомендацій щодо діагностики й лікування пацієнтів. Досить спірним є питання стосовно антибіотикотерапії. Так, одним із основних показань до її використання є тяжкий стан хворого (інтоксикація, порушення гемодинаміки тощо), що не дає змоги виключити інфекційну природу із системними запальними реакціями, нейтропенією та високим рівнем прокальцитоніну. Вибір антибіотику проводять з огляду на клінічну картину, а його відміна чи заміна на інший потрібна за умови його неефективності протягом 72 год від початку антибіотикотерапії.



**Завідувач відділення ревматології та внутрішньої патології Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Юріївна Головач** представила клінічний випадок успішного лікування синдрому Гудпасчера. Це досить рідкісне аутоімунне захворювання, поширеність якого становить 1 випадок на 1 млн осіб. Синдром Гудпасчера

було діагностовано в пацієнта К., 1991 року народження, на підставі ізольованого нетоксичного та неінфекційного ураження двох органів – легень і нирок за типом гематуричного гломерулонефриту, який швидко прогресував, а також на підставі високих титрів антитіл до базальної мембрани гломерулярного апарату (antiglomerular basement membrane – anti-GBM); відсутності підвищення титрів інших антитіл, специфічних для системних захворювань сполучної тканини та системних васкулітів.

Так, діагностичними критеріями синдрому Гудпасчера вважають: 1) гломерулонефрит, який швидко прогресує; 2) геморагічний альвеоліт; 3) виявлення специфічних anti-GBM-антитіл. Ці антитіла спрямовані проти неколагенового домену α-3 ланцюга колагену 4 типу, який найбільше сконцентрований у базальних мембранах ниркових і легених капілярів (F.C. Fervenza et al., 1999). Це є одним із пояснень того, що в імунопатологічний процес залучається саме альвеолярна та гломерулярна мембрана.

Слід відзначити, що особливістю синдрому Гудпасчера вважають наявність антитіл до компонентів базальної мембрани альвеол і ниркових клубочків (анти-БМК-антитіл і anti-GBM-антитіл), що й зумовлює одночасне й однотипне ураження нирок і легень (A. Greco et al., 1999).



Інша доповідь професора І. Ю. Головач стосувалася питань загальної та серцево-судинної безпеки ІБТ.

Найчастішими побічними ефектами ІБТ є інфекційні ускладнення (туберкульоз, опортуністичні інфекції), злоякісні новоутворення (лімфоми, меланоми), демієлінізуючі захворювання, застійна серцева недостатність, інфузійні реакції чи місцеві реакції на введення тощо. Так, у результаті метааналізу 160 рандомізованих клінічних досліджень стосовно небажаних ефектів від застосування 9 біологічних препаратів (із них 5 інгібіторів ФНП – адалімумаб, голімумаб, інфліксимаб, етанерцепт і цертолізумаб) при різних патологіях, окрім ВІЛ/СНІДу, були отримані такі дані: 1) частота серйозних побічних ефектів становила 127 на 1000 випадків від застосування біологічної терапії порівняно зі 118 на 1000 випадків (плацебо); 2) частота відміни препарату у зв'язку з виникненням побічних ефектів: 137 на 1000 випадків (біологічна терапія) vs 98 на 1000 (плацебо); 3) частота виникнення серйозних інфекційних ускладнень: 35 на 1000 випадків (біологічна терапія) vs 26 на 1000 (плацебо); 4) частота розвитку туберкульозу: 20 на 10 тис. випадків (біологічна терапія) vs 4 на 10 тис. (плацебо).

Треба зауважити, що під час аналізу баз даних хворих на РЗ у США виявлено, що загальна смертність на тлі застосування ІБТ не збільшується (L. J. Herrinton et al., 2014).

Серцево-судинні ускладнення (гострий інфаркт міокарда, інсульт, раптова коронарна смерть) є однією з основних причин смертності при РЗ (S. Gabriel et al., 2005). Зокрема, вагомими факторами серцево-судинного ризику в пацієнтів із РЗ традиційно є артеріальна гіпертензія та порушення ліпідного профілю крові (R. Agra et al., 2015).

Цікаво, що аналіз даних масштабного реєстру пацієнтів (n=109462) з ревматоїдним артритом (РА) за 2003–2010 роки продемонстрував, що лікування імунобіологічними препаратами (ІБП) протягом 1-го, 2-го й 3-го років від початку терапії асоціюється зі зниженням серцево-судинного ризику на 24, 42 і 56% відповідно порівняно з лікуванням РА метотрексатом та іншими базисними препаратами (M. Nurmohamed et al., 2015).

Крім цього, аналіз даних британського реєстру BSRBR-RA (пацієнти з РА) свідчить, що ІБП знижують ризик розвитку гострого інфаркту міокарда на 39% протягом 3–6 років від початку лікування інгібіторами ФНП порівняно з базисними препаратами. Такі результати можуть свідчити про прямий вплив ІБП на перебіг атеросклеротичного процесу (A. S. Low et al., 2013).



Доповідь професора кафедри внутрішньої медицини № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця, доктора медичних наук **Наталії Михайлівни Степанової** була присвячена питанням нефротоксичності протиревматичних лікарських засобів (ЛЗ).

Відомо, що поширеність хронічної хвороби нирок (ХХН) у пацієнтів ревматологічного профілю вдвічі перевищує таку в загальній популяції

(A. J. Hili et al.). Умовно всі фактори ризику нефротоксичності можна поділити на дві основні категорії: 1) асоційовані з пацієнтом – вік понад 60 років, жіноча стать, дегідратація, низький індекс маси тіла, супутні коморбідні стани (цукровий діабет, серцева недостатність, цироз) тощо; 2) асоційовані з ЛЗ – великі дози, тривалий період експозиції, потужний прямий нефротоксичний ефект препарату; конкуренція між ендо- й екзогенними токсинами для білків-транспортів, що збільшує локальне накопичення токсинів.

Одним із найбільш нефротоксичних протиревматичних препаратів вважається пеніциламін, застосування якого протипоказане при зниженні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/м<sup>2</sup>. При його застосуванні можуть виникнути такі токсичні ефекти: протеїнурія (в 30% випадків), нефротичний синдром і синдром Гудпасчера. Найменш нефротоксичним ЛЗ є мікофенолат мофетил, який можна застосовувати в пацієнтів із ХХН, але контролюючи ШКФ.

Основними проявами токсичного впливу на нирки метотрексату є дизурія, кристалічна нефропатія, зниження ШКФ, гематурія та цистит. Моніторинг ШКФ необхідно проводити до початку лікування та кожні 2 тиж протягом перших 2 міс від початку прийому метотрексату, потім щомісяця протягом року й надалі кожні 2–3 міс.

Щодо впливу ІБП на функцію нирок, то проведено дуже мало клінічних досліджень, у ході яких вивчали це питання. Зокрема, відомо лише про нефротоксичний вплив адалімумабу, а етанерцепт та інфліксимаб є безпечними стосовно функції нирок. Проте в одному з ретроспективних досліджень за участю 8082 пацієнтів із РА, половина з яких отримувала ІБП (інфліксимаб, етанерцепт, адалімумаб), спостерігалось зменшення прогресування ХХН на тлі прийому цих препаратів (K. Sumida et al.).

Слід сказати, що існує феномен «потрійного удару», який полягає в 90% зниженні ниркової перфузії при одночасному застосуванні інгібіторів ангіотензинперетворювального

ферменту (дилатація еферентної артеріоли, зниження артеріального тиску (АТ) і ШКФ), НПЗП (блокада продукції простагландинів, аферентна вазоконстрикція, зниження ШКФ) і діуретиків (зниження об'єму плазми й АТ).

Для того, щоб мінімізувати нефротоксичний ризик від використання будь-яких ЛЗ, зокрема протиревматичних, усі препарати необхідно призначати, зважаючи на ШКФ (розраховувати за формулою СКД-ЕРІ), уникати комбінації нефротоксичних ЛЗ, забезпечувати адекватну гідратацію до та під час лікування, а також за можливістю використовувати еквівалентні ЛЗ із меншою нефротоксичністю. При цьому навіть у пацієнтів із нормальною функцією нирок потрібний ретельний моніторинг під час лікування кожні півроку у вигляді загального аналізу сечі, визначення рівня креатиніну та сечовини в плазмі крові.



Завідувач кафедри офтальмології НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор **Оксана Петрівна Вітовська** розповіла про офтальмологічні судинні прояви РЗ. У 70–80% пацієнтів із РЗ виникають різноманітні захворювання очей, такі як синдром сухого ока, епісклерит, склерит, кератит, увеїт, ретиноваскуліт тощо. Зокрема, оклюзивний ретиноваскуліт може бути першим проявом аутоімунних захворювань.

Ретиноваскуліти – це гетерогенна група захворювань, що характеризується запаленням у стінках ретинальних судин. За етіологією їх класифікують на первинні (ідіопатичні) та вторинні (інфекційного, аутоімунного чи пухлинного походження). Так, частота розвитку ретиноваскуліту при СЧВ коливається від 3 до 29%. При цьому майже в половині випадків спостерігається втрата зору, зумовлена пошкодженням судин сітківки.

Слід зауважити, що ретинальні васкуліти при СЧВ не мають специфічних особливостей. Для них характерним є переважне чи виключне ураження артеріол і схильність до геморагій сітківки з наступним її відшаруванням.

Окремо виділяють такий тип ретиноваскуліту, як перифлебіт Ілза. Це ідіопатичний периферичний ретиноваскуліт, при якому спостерігається ішемія периферичних відділів сітківки. Перифлебіт Ілза частіше виникає в чоловіків молодого віку (20–30 років) і клінічно проявляється розладами зору різного ступеня вираженості – від «мушок» перед очима до повної сліпоти.

Найчастішим офтальмологічним проявом ГКА є артерітна передня ішемічна оптична нейропатія. Зазвичай початок захворювання гострий у вигляді різкого однобічного зниження зору, що може супроводжуватися болем. Інколи цьому передують розпливчастість зору та фотопсії. Офтальмологічні симптоми розвиваються протягом декількох днів після початку ГКА. Так, приблизно в 15% хворих на ГКА загальні симптоми хвороби спочатку відсутні, й захворювання проявляється тільки ураженням очей. Своєчасна діагностика та раннє призначення ГК-терапії дає можливість досягти клінічної ремісії захворювання та зберегти зір у таких пацієнтів, оскільки в половині хворих ураження очей двобічне.



Керівник відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ), член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Володимир Ісаакович Медведь** виступив із доповіддю «СЧВ і вагітність».

Відповідно до вітчизняної офіційної статистики поширеність СЧВ серед вагітних становить 1 випадок на 15 тис. жінок. Вплив вагітності на перебіг СЧВ остаточно не з'ясовано, але загострення захворювання найчастіше спостерігаються в І триместрі вагітності та в перші 6 тиж після пологів.

Водночас перебіг вагітності при СЧВ значною мірою залежить від активності захворювання, наявності тромбозів і вираженості нефриту. У зв'язку з цим необхідний ретельний моніторинг функції нирок, а саме – контроль добової протеїнурії, гломерулярної гематурії, сечових циліндрів і рівня ШКФ. За наявності люпус-нефриту частіше спостерігається затримка росту плода, самовільний викидень або заворота вагітності. Тому для моніторингу стану плода необхідне рутинне УЗД на 11–14-му та 20–24-му тижні вагітності; доплерометрія артерії пуповини, венозної протоки та середньої мозкової артерії кожні 4 тиж у III триместрі вагітності та фетальна ехокардіографія.

Специфічними фетокардіальними проявами СЧВ у дітей після народження є внутрішньоутробний міокардит, ендоміокардіальний фіброзостоз і вроджена АВ-блокада. У половині новонароджених спостерігається «дискоїдна» висипка у вигляді папул і бляшок, що минає впродовж 3–6 міс.



Що стосується лікування СЧВ під час вагітності, то препаратом вибору є гідроксихлорохін (ГХХ), який має доказову базу щодо ефективного контролю активності СЧВ. Для запобігання еклампсії не пізніше 16-го тижня вагітності призначають низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК), а за наявності антифосфоліпідного синдрому АСК комбінують із гепарином або низькомолекулярними гепаринами. Пацієнткам, які отримують ГК у складі комплексної терапії, додають кальцій, фолієву кислоту та вітамін D.

У разі тяжкого, резистентного чи вперше виявленого СЧВ за життєвими показаннями можливим є застосування циклофосфаміду, зокрема під час I триместру вагітності. Абсолютно протипоказаним є призначення метотрексату, мікофенолату, лефлуноміду та бєлімумабу.

Слід відзначити, що у вагітних із СЧВ зазвичай відбуваються фізіологічні пологи за відсутності прееклампсії. При цьому кесарів розтин виконують лише за акушерськими показаннями.



Завідувач 2-го ревматологічного відділення **Олександрівської клінічної лікарні м. Києва**, кандидат медичних наук **Тетяна Олександрівна Ковганіч** представила доповідь «СЧВ: що нового у 2018 році?».

Останні загальні рекомендації щодо ведення пацієнтів із СЧВ були опубліковані ще у 2008 році. Проте сьогодні в лікаря-ревматолога з'явилася можливість у своїй щоденній клінічній практиці керуватися оновленими рекомендаціями Британського товариства ревматологів щодо ведення СЧВ у дорослих пацієнтів. Згідно з цими рекомендаціями діагноз СЧВ підтверджується за наявності комбінації клінічних симптомів і як мінімум одного пов'язаного з ними імунологічного феномена. Як правило, при серологічному дослідженні крові в 95% пацієнтів із СЧВ виявляють антинуклеарні антитіла, а за їх відсутності такий діагноз є сумнівним. Також наявність антитіл до нативної ДНК, низький рівень комплементу чи присутність антитіл до Sm-антигена (Smith-антиген) у сироватці крові при відповідній клінічній симптоматиці свідчить на користь діагнозу СЧВ.

За умови встановлення цього діагнозу вперше всі пацієнти повинні бути обстежені щодо наявності антифосфоліпідних антитіл, особливо якщо були випадки неуспішної вагітності чи встановлений супутній діагноз артеріального чи венозного тромбозу.

Відповідно до нових рекомендацій лікувальна тактика в пацієнтів залежить від ступеня активності захворювання, що буває низьким, помірним і високим. Так, за мінімального ступеня активності СЧВ рекомендовано розпочинати лікування з препаратів ініціальної терапії (топічних ГК або в разі їх неефективності – з преднізолону в дозі, котра не перевищує 20 мг/добу протягом 1–2 тиж) із подальшим переходом на підтримувальну терапію (преднізолон у дозі менш як 7,5 мг/добу та ГХХ у дозі 200 мг/добу).

Важливо, що за будь-якого ступеня активності СЧВ обов'язковим препаратом підтримувальної терапії є ГХХ, доза якого в період загострення становить 6,5 мг/кг/добу. При цьому основною метою лікування СЧВ є зниження дози та припинення прийому препаратів за винятком ГХХ, якщо досягнуто стабільної ремісії хвороби.

Принципово новою тенденцією в зазначених рекомендаціях є повна відміна ГК після подолання періоду загострення СЧВ, що є надзвичайно складним завданням у клінічній практиці, адже більшість таких пацієнтів отримують ГК пожиттєво. Слід зазначити, що ГК не мають доказової бази щодо режиму призначення та дозування, а також їм притаманна значна кількість серйозних побічних ефектів (остеопоротичні переломи, ожиріння, кардіоваскулярна патологія, інсульт тощо). Тому завжди необхідно враховувати баланс ризику та користі від призначення будь-якої терапії, зокрема ГК. Отже, «призначення ГК для лікування СЧВ після 60 років їх застосування залишається все-таки більше мистецтвом, ніж наукою», – підсумувала доповідач.

Підготувала **Людмила Онишук**



**Д.Л. Федьков**, к. мед. н., **К.В. Мазанко**, кафедра внутрішньої медицини № 3, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

# Пульс-терапія глюкокортикоїдами в ревматології: кому, як, скільки?

Глюкокортикоїди (ГК) використовують у медичній практиці для лікування запальних захворювань останні 60 років. У 1969 році високі дози ГК внутрішньовенно (в/в) були вперше застосовані для запобігання реакції відторгнення трансплантованої нирки, а в 1976 році – для лікування люпус-нефриту. Саме успішне використання пульс-терапії (ПТ) у хворих із реакцією відторгнення трансплантата, в основі якого лежить ціла низка аутоімунних порушень, стало основою для застосування ПТ у хворих з аутоімунними ревматичними захворюваннями. На сьогодні ПТ ГК є одним зі швидких і надійних способів виведення хворих із тяжких, загрозливих для життя станів при ревматичних захворюваннях.

ПТ із використанням ГК – це введення в/в надвисоких доз (>250 мг/добу) ГК для досягнення швидкого терапевтичного ефекту та зменшення ймовірності розвитку побічних ефектів.

Найчастіше для ПТ застосовують Солу-Медрол (метилпреднізолону (МП) натрію сукцинат), який одержують шляхом хімічної модифікації гідрокортизону. МП є препаратом середньої тривалості дії (біологічний період напівжиття в тканинах – 12-36 год), із потужним протизапальним ефектом (його активність у 1,25 раза перевищує активність преднізолону), низькою схильністю до затримки натрію та води (співвідношення ГК-ефекту до мінералокортикоїдного – 6:1) порівняно з гідрокортизоном.

## Патогенетичне обґрунтування використання ПТ

ГК справляють ефекти, котрі поділяють на дві групи: геномні та негеномні. Для реалізації геномного ефекту необхідний пролонгований прийом ГК. У нещодавньому дослідженні М. Noack і співавт. було доведено, що ГК пригнічують синтез

і секрецію таких прозапальних цитокінів: інтерлейкін-17 (ІЛ-17), ІЛ-6, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-10 та інтерферон- $\gamma$  [1].

При ПТ імуносупресивний ефект настає швидко, що пояснюється залученням і негеномних механізмів, які реалізуються такими шляхами:

1) ГК інгібує ядерний фактор транскрипції «каппа-бі» (NF-kB), що призводить до зниження експресії генів прозапальних цитокінів IL-1, IL-6, фактора некрозу пухлини- $\alpha$ . Цей процес називається транспресією.

2) Стабілізація мембран: у високих дозах молекули ГК вбудовуються в клітинну мембрану нейтрофілів і моноцитів, унаслідок чого змінюються їхні функціональні властивості: зменшується циркуляція йонів натрію й кальцію крізь мембрану. Це призводить до зниження активності цих клітин і, відповідно, сприяє зниженню інтенсивності запального процесу.

3) Рецептори до ГК існують також і на мембрані клітини (membrane glucocorticoid receptors – mGCR). При зв'язуванні гормона з mGCR відбувається активація ліпомодуліну, який пригнічує

продукцію прозапальних простагландинів і лейкотрієнів.

## Практичні аспекти застосування ГК у режимі ПТ

Класична схема ПТ: швидка інфузія надвисоких доз МП 15-20 мг/кг/добу (до 1000 мг/м<sup>2</sup>) за 30 хв, курс лікування становить 3 дні. Максимальна концентрація МП у плазмі крові після такої інфузії спостерігається протягом 1-ї години, після чого препарат швидко перерозподіляється в організмі, а вже через добу в сироватці визначається його мінімальна концентрація. Слід зауважити, що при повільнішому введенні препарату імуносупресивний ефект менш виразний, що значно знижує клінічну ефективність. Інші варіанти застосування МП у режимі ПТ наведено в таблиці.

При проведенні ПТ слід дотримуватися таких правил: здійснювати жорсткий відбір кандидатів (із тяжкими формами захворювань, які не піддаються звичайному лікуванню ГК, вісцеральними формами ревматичних захворювань); інфузію МП у дозі 1000 мг проводити протягом 30-40 хв; контролювати загальний стан хворого, частоту серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск, частоту дихання 1 раз до інфузії й не менш як 3 рази протягом доби після інфузії; негайно реагувати на будь-які скарги хворого, що виникли під час або після інфузії, з продовженням спостереження до їх зникнення; особливу увагу приділяти хворим із захворюваннями серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, порушення ритму та провідності) й цукровим діабетом.

Метою ПТ є швидше досягнення лікувального ефекту та зниження потреби в тривалому застосуванні стероїдів і, як наслідок, зменшення кількості та ступеня виразності побічних ефектів. Покращення стану хворого спостерігається приблизно через 3 тиж після ПТ. При деяких захворюваннях позитивна динаміка спостерігається вже протягом 1-го тижня лікування. Відсутність пролонгованого інгібувального впливу ПТ на гіпоталамо-гіпофізарну систему забезпечує від розвитку недостатності надниркових залоз. Отже, ПТ має добре співвідношення ризик/користь і є ефективною щодо короткочасного контролю запалення.

Основні показання до застосування препарату Солу-Медрол у ревматології (як додаткова терапія для короткотривалого застосування при загостренні процесу) [2]:



**Д.Л. Федьков**

- посттравматичний остеоартрит;
- синовіт при остеоартриті;
- ревматоїдний артрит, у тому числі ювенільний ревматоїдний артрит – ЮРА (в деяких випадках необхідна підтримувальна терапія низькими дозами);
- гострий і підгострий бурсит;
- епіконділіт;
- гострий неспецифічний теносиновіт;
- гострий подагричний артрит;
- псоріатичний артрит;
- анкілозивний спонділіт;
- системний червоний вовчак – СЧВ (люпус-нефрит);
- гострий ревматичний кардит;
- дерматоміозит (поліміозит);
- вузликівий поліартеріїт;
- синдром Гудпасчера.

## Особливості ПТ МП при окремих захворюваннях

ПТ МП у хворих на СЧВ призначають у разі неефективності базисного лікування чи атипового перебігу СЧВ. Згідно з рекомендаціями Американської колегії ревматологів (ACR), Європейської противревматичної ліги (EULAR) та Європейської асоціації нефрологів, діалізологів і трансплантологів (ERA-EDTA) терапія люпус-нефриту починається з в/в введення МП 500-750 мг/добу протягом 3 днів, після цього – переведення на пероральний преднізолон по 0,5 мг/кг/добу протягом 4 тиж із подальшим зменшенням дози до  $\leq 10$  мг/добу протягом 4-6 міс [3].

Н. Ikushima та співавт. описали клінічний випадок застосування ПТ при пізньому дебюті СЧВ. Хвора 85 років із плевритом і перикардитом, асоційованими з дуже пізнім дебютом СЧВ. Після неефективної стандартної терапії ГК, незважаючи на старечий вік, хворій проведено ПТ МП, яка пройшла без клінічно значущих побічних реакцій і зумовила значне покращення стану хворої. Атиповий перебіг СЧВ може значно ускладнити діагностику захворювання. У таких випадках слід особливо ретельно зважувати співвідношення можлива користь / ризик, особливо в осіб похилого віку [4].

Широкого застосування ПТ МП набула й при тяжких системних проявах ЮРА. К.Й. Алексєєва та співавт. досліджували ефективність ПТ МП у початковій дозі 12,5 мг/кг/добу з поступовим

**Таблиця. Види ПТ із використанням МП**

Вид	Дозування
Міді-ПТ	500 мг/добу в/в крапельно впродовж 3 днів
Міні-ПТ	250 мг/добу в/в крапельно впродовж 3 днів
Комбінована ПТ	1000 мг/добу в/в крапельно впродовж 3 днів + 15-20 мг/кг (1000 мг) циклофосфаміду (ЦФ) в/в крапельно на другий день
Синхронна ПТ	Проведення плазмаферезу курсом (3-6 процедур) із подальшою комбінованою ПТ із ЦФ. Одразу після першої процедури плазмаферезу проводиться послідовне введення 1000 мг МП і 1000 мг ЦФ, після всіх сеансів плазмаферезу вводять тільки МП у дозі 500-1000 мг

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.  
За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» 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](http://www.pfizermed.com.ua)





зниженням дози в поєднанні з препаратами імуноглобуліну в/в, антибіотиками широкого спектра дії в 33 хворих. Контрольну групу становили 20 хворих, зіставних за клінічною симптоматикою та лабораторними показниками активності процесу, котрі отримували імуноглобулін в/в, антибіотики та ГК внутрішньосуглобово, але без ПТ МП. Комбінована терапія з використанням ПТ була достовірно ефективнішою щодо лікування ЮРА порівняно з контрольною групою. Вона дала змогу досягти ремісії небезпечних для життя системних проявів у більш ранній термін: зниження температури та зникнення висипу – протягом 1-го тижня лікування; полісерозиту, кардиту та пневмоніту – через 2,5 тиж; лімфаденопатії й гепатоспленомегалії – через 1 міс. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та інші лабораторні показники нормалізувалися через місяць після початку лікування. Запропонована схема лікування виявилася ефективною альтернативою пероральному застосуванню преднізолону у хворих на алергосепсис Віслера – Фанконі й тяжкі варіанти ЮРА з небезпечними для життя системними проявами [5].

У хворих на ЮРА ПТ МП використовують досить часто, особливо при рефрактерному перебігу хвороби з тяжкими системними проявами. ПТ МП слугує своєрідним «мостом» у терапії: МП викликає швидке покращення стану хворого, поки розгортається дія базисних хворобомодифікувальних протиревматичних препаратів. Дослідження Y. Aghighi та співавт. показало ефективність ПТ МП у 120 дітей з ЮРА. Було встановлено, що терапія асоціювалася зі значним зниженням болючості суглобів і тривалості ранкової скутості. Показники ШОЕ та С-реактивного білка знизилися. Середня тривалість ремісії становила 3,3±0,7 міс [6].

Анкілозивний спонділіт також є показанням до ПТ МП у разі неефективності чи непереносимості інших видів лікування. Так, у дослідженні I.Z. Gaydukova та співавт., у яке увійшли хворі з BASDAI ≥4 балів, на 2-й тиждень після ПТ МП (500 мг/добу) BASDAI знизився з 6,6 до 3,7, на 4-й тиждень – до 3,5, на 12-му тижні – до 3,2 бала (p<0,001). Концентрація С-реактивного білка знизилася з 6,1 до 4,6 мг/л (p<0,05). У 13 з 20 хворих спостерігалися незначні побічні ефекти, що не потребували корекції терапії [7].

Побічні ефекти та протипоказання до проведення ПТ МП

ПТ МП асоційована з потенційно серйозними ускладненнями. У восьми дослідженнях за участю 344 хворих було зареєстровано побічні ефекти (всього 323), які пов'язані з ПТ МП, із частотою 35 випадків на 100 осіб. У чотирьох плацебо-контрольованих дослідженнях серед хворих на ревматоїдний артрит і системний склероз відношення шансів окремих побічних ефектів не були статистично значущими, за винятком гіперемії, розладів серцевого ритму, порушення смаку, респіраторних інфекцій і головного болю. У чотирьох неконтрольованих дослідженнях найчастішими побічними ефектами були підвищення діастолічного тиску крові, гіперемія та гіперглікемія [8].

М. Ohshima та співавт. досліджували вплив ПТ МП на діяльність серця. У трьох хворих на СЧВ середня ЧСС до лікування становила 72 уд/хв. Через 61 год після введення МП почала розвиватися синусова брадикардія: ЧСС знизилася на 30% (50,4 уд/хв). Мінімальна ЧСС становила 38 уд/хв. Це тривало протягом 169 год. Інших причин появи синусової брадикардії не було [9].

В іншому дослідженні визначали побічні ефекти ПТ у 213 дітей, хворих на ревматичні захворювання. У 22% пацієнтів спостерігали побічні реакції.

У 10% пацієнтів спостерігали аномальну поведінку (зміни настрою, гіперактивність, психози, дезорієнтація, порушення сну). Іншими побічними ефектами були головний біль (5,2%), диспепсичні розлади (4,7%), свербіж (4,2%), блювання (3,8%), гіпертензія (2,3%), біль у кістках (1,5%), запаморочення (1,5%), втома (1%), гіперглікемія (1%), спонтанні переломи (1%) й анафілаксія (0,5%) [10].

Визначено, що частота розвитку інфекційних ускладнень є дозозалежною. Чим вища доза МП, тим вищий ризик приєднання інфекції після проведення ПТ [11].

ПТ МП у рідкісних випадках може спричиняти гостре ураження печінки. У літературі зареєстровано всього 12 випадків ушкодження печінки після лікування хворих із розсіяним склерозом ПТ МП [12].

Основними протипоказаннями до ПТ МП є системні інфекції, в тому числі грибовий сепсис, неконтрольована гіпертензія, а також гіперчутливість до стероїдних препаратів. Також слід зважати на наявність у хворих цукрового діабету [13].

Висновки

ПТ ГК залишається ефективним і безпечним методом лікування при тяжких, загрозливих для життя станах завдяки певним молекулярним механізмам, які проявляються тільки в режимі ПТ і зумовлюють виразний протизапальний ефект. На сьогодні ПТ досить поширена в ревматологічній практиці при лікуванні загострень захворювань і за неефективності стандартної терапії. У разі призначення ПТ слід оцінювати стан хворого до проведення лікування щодо можливості розвитку побічних реакцій, насамперед розладів з боку серцево-судинної системи та інфекцій.

Література

1. Noack M., Ndongo-Thiam N., Miossec P. Evaluation of anti-inflammatory effects of steroids and arthritis-related biotherapies in an in vitro coculture model with immune cells and synovialocytes. Front. Immunol. 2016 Nov 17; 7: 509.

2. Інструкція для медичного застосування препарату Солу-Медрол (Пфайзер) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/dec/266863>.

3. Bertsias G.K., et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann. Rheum. Dis. 2012 Nov; 71 (11): 1771-82.

4. Ikushima H., Mitsutake A., Hideyama T., et al. Severe pleuritis and pericarditis associated with very-late-onset systemic lupus erythematosus. J. Gen. Fam. Med. 2018 Feb 13; 19 (2): 53-56.

5. Алексеева Е.И., Жолобова Е.С., Бзарова Т.М., Афонина Е.Ю. Пульс-терапия глюкокортикоидами системных проявлений ревматоидного артрита у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4. – № 1. – С. 9-14.

6. Aghighi Y., Attarod L., Javanmard M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in children with rheumatoid arthritis. Clin. Rheumatol. 2008 Nov; 27 (11): 1371-5.

7. Gaydukova I.Z., Rebrov A.P., Poddubnyi D.A. Efficacy and safety of intravenous methylprednisolone in the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 12-week, prospective, open-label, pilot (METALL) study. Ter. Arkh. 2015; 87 (5): 47-52. [Article in Russian].

8. Smits N.A., Duru N., Bijlsma J.W., Jacobs J.W. Adverse events of intravenous glucocorticoid pulse therapy in inflammatory diseases: a meta-analysis. Clin. Exp. Rheumatol. 2011 Sep-Oct; 29 (5 Suppl. 68): S85-92. Epub 2011 Oct 21.

9. Ohshima M., Kawahata K., Kanda H., Yamamoto K. Sinus bradycardia after intravenous pulse methylprednisolone therapy in patients with systemic lupus erythematosus. Mod. Rheumatol. 2017 Feb; 1: 1-4. doi: 10.1080/14397595.2016.1276246.

10. Klein-Gitelman M.S., Pachman L.M. Intravenous corticosteroids: Adverse reactions are more variable than expected in children. J. Rheumatol. 1998; 25: 1995-2002.

11. Kang I., Park S. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. Curr. Opin. Rheumatol. 2003; 15: 528-534.

12. Bresteau C., Prevot S., Perlemuter G., Voican C. Methylprednisolone-induced acute liver injury in a patient treated for multiple sclerosis relapse. BMJ Case Rep. 2018 Mar 5. doi: 10.1136/bcr-2017-223670.

13. Sinha A., Bagga A. Pulse steroid therapy. Indian J. Pediatr. 2008 Oct; 75 (10): 1057-66.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2018 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28

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

Передплатний індекс – 37639  
Періодичність виходу – 6 рази на рік  
Вартість передплати – 420,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38419785;
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2

Телефон/факс відділу передплати (044) 364-40-28  
e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

Дата здійснення операції	Сума:													Розрахунковий рахунок:												МФО банку:											
	Платник:																																				
	Місце проживання:																																				
	Отримувач:	ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»												ПАТ «УкрСиббанк»																							
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	2	6	0	0	7	6	2	8	8	5	3	2	0	0	3	5	1	0	0	5								
	Призначення та період платежу:																																				
	Платник:													Контролер:												Касир:											
	Дата здійснення операції																																				
	Сума:																																				
	Платник:																																				
Місце проживання:																																					
Отримувач:	ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»												ПАТ «УкрСиббанк»																								
Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	2	6	0	0	7	6	2	8	8	5	3	2	0	0	3	5	1	0	0	5									
Призначення та період платежу:																																					
Платник:													Контролер:												Касир:												





**СІМПОНІ®**  
Голімумаб

# СИМФОНІЯ ЖИТТЯ



- Повністю людське моноклональне антитіло<sup>1</sup>
- Доведена ефективність при РА, СА, ПсА<sup>1</sup>
- Підшкірний шлях введення 1 раз на місяць
- Безпечність порівняно з плацебо<sup>2</sup>



## Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІМПОНІ®

**Склад:** діюча речовина: golimumab; 1 мл розчину містить голімумабу 100 мг.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-α). Код АТХ L04AB06.

**Показання.** Ревматоїдний артрит. СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для:

- лікування ревматоїдного артриту в активній формі, від середнього до тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на терапію БМЛПІ, в тому числі метотрексатом;
- лікування тяжкого, активного та прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не отримували терапію метотрексатом.

Було продемонстровано, що СІМПОНІ® в комбінації з метотрексатом зменшує частоту прогресування пошкодження суглобів за даними рентгенографії, а також покращує їх функціонування.

**Псоріатичний артрит.** СІМПОНІ®, як монотерапія або у комбінації з метотрексатом, показаний для лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на терапію БМЛПІ. СІМПОНІ® знижує частоту прогресування патології периферичних суглобів, що було продемонстровано за допомогою рентгенографії у пацієнтів, що мають підтверджені захворювання із симетричним ураженням більшості суглобів, а також покращує фізичне функціонування.

**Ювенільний ідіопатичний артрит.** Поліартрикулярний ювенільний ідіопатичний артрит СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту у дітей з масою тіла не менше 40 кг, у яких відмічається незадовільна відповідь на попередню терапію метотрексатом.

**Анкілозний спонділіт.** СІМПОНІ® показаний для лікування тяжкого активного анкілозного спонділіту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на традиційну терапію. **Аксіальний спонділоартрит без рентгенологічного підтвердження.** СІМПОНІ® показаний для лікування тяжкого активного аксiального спонділоартриту без рентгенологічного підтвердження у дорослих з об'єктивними ознаками запалення, на що вказує підвищений рівень С-реактивного білка та/або результати магнітно-резонансної томографії (МРТ), у разі незадовільної відповіді на терапію нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, або непереносимості даного виду терапії, у таких пацієнтів.

**Виразковий коліт.** СІМПОНІ® показаний для лікування активної форми виразкового коліту середнього або тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-МП) або азатіопрін, або є непереносимість чи медичні протипоказання до застосування цих видів терапії.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до голімумабу або до інших компонентів лікарського засобу. Туберкульоз в активній формі або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис та опортуністичні інфекції. Помірна або тяжка серцева недостатність (класу III/IV за NYHA).

**Спосіб застосування та дози.** Ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, анкілозний спонділіт або аксiальний спонділоартрит без рентгенологічного підтвердження: призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. **Виразковий коліт.** Пацієнтам з масою тіла менше 80 кг призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждень 2, потім по 50 мг кожні 4 тижні. **Поліартрикулярний ювенільний ідіопатичний артрит.** Дітям з масою тіла не менше 40 кг, призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той

же день місяця. Пацієнтам з масою тіла 80 кг або більше призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждень 2, потім по 100 мг кожні 4 тижні. **Спосіб застосування.** Для підшкірного введення. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.

**Діти.** СІМПОНІ® застосовують дітям з масою тіла не менше 40 кг для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту. Для усіх інших показань безпека та ефективність застосування СІМПОНІ® дітям не встановлена.

**Побічні реакції.** Під час клінічних досліджень інфекції верхніх дихальних шляхів була найчастішою побічною реакцією, про яку повідомлялося. Найбільш серйозні небажані реакції, про які повідомлялося, включали серйозні інфекції (в тому числі сепсис, пневмонію, туберкульоз, інвазивні грибові та опортуністичні інфекції), демієлінізуючі порушення, лімфому, реактивацію вірусу гепатиту В (HBV), застійну серцеву недостатність, аутоімунні процеси (вовчакоподібний синдром) та гематологічні реакції, серйозні системні реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції), васкуліт, лімфому та лейкопенію. Стосовно повного профілю безпеки препарату — див. інструкцію для медичного застосування.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.**

Регістраційне посвідчення МОЗ України № UA/15841/01/01 від 04.07.2017 року терміном на 5 років.

Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 04.06.2018 року.



# Застосування голімумабу при псоріатичному артриті: огляд літератури та власні спостереження

**Псоріатичний артрит (ПсА) належить до групи серонегативних спондилоартропатій та є хронічним запальним захворюванням із вираженою гетерогенністю клінічних проявів, включаючи ураження шкіри, нігтів, периферичних суглобів, хребта, сакроіліальних з'єднань, розвитком ентезитів, дактилітів тощо. Поширеність ПсА в популяції становить близько 1,5%. У 70% випадків псоріаз передуює ураженню суглобів і хребта, в 15% – ураження шкіри й опорно-рухового апарату розвиваються одночасно, в деяких хворих типові ураження шкіри відсутні чи псоріаз мають кровні родичі. У США щорічна захворюваність на ПсА становить 7,2 на 100 тис. осіб (F.C. Wilson et al., 2009). 30% хворих на псоріаз мають ПсА; крім того, близько 15% пацієнтів із псоріазом можуть мати недиагностований ПсА (P.J. Mease, 2013; A.P. Villani et al., 2015). Слід зазначити, що ПсА значно знижує функціональну активність та якість життя хворих, а за відсутності адекватного лікування прогресує, що призводить до швидкої втрати працездатності.**

Метою терапії ПсА, як і інших ревматичних захворювань, є «treat to target», тобто досягнення й утримання стійкої клініко-лабораторної ремісії. Оцінювати настання ремісії пропонується з огляду на п'ять кінцевих точок, а саме: синовіт, ентезит, дактиліт, спондиліт і псоріаз шкіри/нігтів на підставі розрахунку відповідних інтегральних показників активності (P.J. Mease, L.C. Coates et al., 2018).

У 2015 році оновлено рекомендації Європейської протиревматичної ліги (EULAR) із лікування ПсА. Основними постулатами оновлених рекомендацій є такі: при ПсА з переважанням аксіальних проявів та ентезитів рекомендовано призначення біологічних хворобомодифікувальних протиревматичних препаратів (ХМППП) без попереднього застосування традиційних синтетичних ХМППП. У разі переважно периферичної форми ПсА за неефективності традиційних синтетичних ХМППП біологічні агенти також рекомендовані. Як біологічним ХМППП першої лінії цілковиту перевагу віддають інгібіторам фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ). У разі наявності протипоказань до інгібіторів ФНП- $\alpha$  рекомендовано використовувати інгібітори інтерлейкінів-12/23 або інтерлейкіну-17. За наявності протипоказань до біологічних ХМППП слід застосовувати інгібітори фосфодіестерази-4.

Для лікування ПсА починаючи з 2012 року Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) схвалено інгібітор ФНП- $\alpha$  голімумаб. Ефективність препарату доведена в клінічних дослідженнях GO-REVEAL та GO-VIBRANT.

GO-REVEAL – багатопроцентне плацебо-контрольоване дослідження III фази, що проводилося з 2005 по 2012 рік (A. Kavanaugh, I.B. McInnes, P. Mease et al., 2014). У дослідження включили 405 пацієнтів з активним ПсА ( $\geq 3$  набряклих і болючих суглобів та активний псоріаз шкіри), яких рандомізували на три групи: підшкірно (п/ш) голімумаб 50 мг, голімумаб 100 мг або плацебо кожні 4 тиж до 252-го тижня лікування. Після останньої ін'єкції спостереження тривало ще 16 тиж. Близько половини пацієнтів приймали метотрексат у терапевтичній дозі. За результатами проведеного дослідження на 256-му тижні голімумаб виявився ефективним для утримання клінічної відповіді. Так, відповідь ACR20 становила 62,8; 65,8; 69,9%; ACR50 – 43,4; 47,9; 50,7%; ACR70 – 32,7; 30,8; 35,6% у групах плацебо, голімумаб 50 мг і голімумаб 100 мг відповідно.

Індекс DAS28-CRP на 256-му тижні зменшився до  $2,8 \pm 1,2$  у групах голімумабу 50 і 100 мг порівняно з вихідними рівнями ( $5,0 \pm 1,1$  та  $4,9 \pm 1,1$  відповідно). Серед рандомізованих пацієнтів з ураженням  $\geq 3\%$  поверхні тіла псоріазом індекс PASI на 256-му тижні в групах голімумабу 50 і 100 мг зменшився з  $9,8 \pm 8,6$  до  $2,7 \pm 4,5$  та з  $11,1 \pm 9,5$

до  $2,2 \pm 3,9$  відповідно. Відповідь PASI75 мали 61,5 та 72,2% пацієнтів. Достовірну позитивну динаміку також реєстрували за індексом ураження нігтів, кількістю ентезитів і дактилітів.

Покращення фізичної активності за шкалою HAQ-DI спостерігали в 54,1% пацієнтів у групі голімумабу 50 мг і в 58,2% – у групі голімумабу 100 мг. Значення індексу HAQ-DI на 256-му тижні становило  $0,6 \pm 0,6$  для обох груп проти вихідних значень  $1,0 \pm 0,6$  та  $1,1 \pm 0,6$  відповідно. Рентгенологічне прогресування оцінювали за ПсА-модифікованою шкалою Sharp / van der Heijde, що на 256-му тижні порівняно з вихідним значенням становило  $\leq 0,3$ . Достовірне сповільнення рентгенологічних змін виявили в пацієнтів, які отримували метотрексат.

Антитіла до голімумабу виявляли в 6% пацієнтів, серед яких 1,8% – приймали метотрексат і 10,5% – не приймали. 126 (31%) пацієнтів припинили участь у дослідженні через небажані побічні явища. Експерти визнали, що зареєстровані побічні ефекти подібні та не відрізнялися від можливих побічних ефектів інших інгібіторів ФНП- $\alpha$ .

На підставі проведеного дослідження зроблено висновок, що прийом голімумабу в дозах 50 і 100 мг п/ш кожні 4 тиж упродовж 5 років зумовлює достовірне стійке клінічне покращення, сповільнення рентген-прогресування та має задовільний профіль безпеки.

Результати дослідження GO-VIBRANT щодо ефективності та безпеки внутрішньовенної (в/в) форми голімумабу в лікуванні ПсА були представлені на конгресі EULAR (2017) у м. Мадрид, Іспанія (A. Kavanaugh, M.E. Husni, D.D. Harrison et al., 2017). 480 пацієнтів, які не отримували попередньо біологічну терапію, були включені в дослідження та приймали голімумаб у дозі 2 мг/кг в/в або плацебо на 0-му, 4-му тижні й надалі кожні 8 тиж усього впродовж 24 тиж. Первинною кінцевою точкою була відповідь ACR20 на 14-й тиждень. ACR20 отримано в 75,1% пацієнтів групи голімумабу проти 21,8% – групи плацебо. На 14-му тижні лікування відповідь ACR50 мали 43,6% пацієнтів, які отримували голімумаб, порівняно з 6,3% пацієнтів групи плацебо, відповідь ACR70 – 24,5 проти 2,1%, а відповідь PASI75 – 59,2 проти 13,6% (для всіх  $p < 0,001$ ). Також на 14-й тиждень відзначено покращення за шкалою HAQ-DI ( $-0,60$  у групі голімумабу проти  $-0,12$  у групі плацебо;  $p < 0,001$ ). На 24-му тижні відповідь ACR50 у групі голімумабу була досягнута в більшій кількості пацієнтів порівняно з плацебо (53,5 проти 6,3%). У дослідженні отримано достовірне покращення при лікуванні голімумабом ентезитів, дактилітів та ураження шкіри. Індекс PASI75 в основній групі виявився достовірно вищим порівняно з групою плацебо (59,2 проти 13,6% хворих відповідно). На 24-му

тижні лікування відзначено достовірне сповільнення рентген-прогресування: утворення ерозій, деструкції суглобів і звуження суглобової щілини порівняно з плацебо; за ПсА-модифікованою шкалою Sharp / van der Heijde рентгенологічні зміни становили  $-0,4$  у групі голімумабу та  $2,0$  у групі плацебо ( $p < 0,001$ ). У ході дослідження серед серйозних небажаних побічних ефектів зареєстрували 2 раптові смерті, 2 злоякісні новоутворення, 1 демієлінізуюче захворювання. Більш як 1 небажане явище мали 40,6% пацієнтів групи плацебо та 46,3% – групи голімумабу, інфекційні ускладнення реєстрували найчастіше.

Нижче наводимо клінічний випадок лікування ПсА з використанням голімумабу, котрий спостерігали в нашій клініці.

## Клінічний випадок

**Пацієнт М.**, 43 роки, надійшов до І ревматологічного відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва в жовтні 2017 року. Мав скарги на ранкову скутість, обмеження рухів у поперековому та шийному відділах хребта, біль і набряк у правому променево-зап'ястковому суглобі, колінних суглобах, суглобах стопи. Крім цього, хворого турбували свербіж, сухість шкіри та лущення в місцях висипання.

**Анамнез захворювання.** Псоріаз із 1995 року. Біль у спині та суглобах турбує з 2005 року. З 2015-го пацієнт спостерігається в нашій клініці. З лютого 2015 року призначено метотрексат у дозі 15 мг на тиждень, проте з огляду на високу активність захворювання пацієнт був змушений постійно приймати нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і глюкокортикостероїди (ГК) у дозі від 15 до 5 мг за преднізолоном.

**Анамнез життя.** Травм, операцій, переломів не було. Хронічні захворювання заперечує. Не палить, алкоголь не вживає. Професійні шкідливості відсутні. Сімейний анамнез не ускладнений.

**Об'єктивний статус.** Будова тіла нормостенічна, зріст – 181 см, вага – 78 кг, індекс маси тіла – 23,8. Псоріаз шкіри мав генералізований характер. Індекс PASI – 29,2. Постава кіфотична, посилений грудний кіфоз, поперековий лордоз згладжений. Тест Шобера – 16 см, люмбальна флексія – 3,5 см. Пальпаторно наявність болю на передній верхній клубовій ості з обох боків, остистих відростках Th11, L4-L5 та місці прикріплення ахіллового сухожилка справа. Тести Кушелевського та симптом Патрика слабко позитивні справа. Сила м'язів задовільна. Помірний набряк, біль та обмеження рухів у колінних суглобах, правому променево-зап'ястковому суглобі, дактиліт IV пальця лівої стопи, II пальця правої стопи. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. У легенях дихання везикулярне, хрипів немає. Тони серця

звучні, ритмічні, патологічні шуми відсутні. Живіт м'який, під час пальпації безболісний. Нижня межа печінки – по краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Периферичних набряків немає, випорожнення в нормі, діурез достатній.

**Результати лабораторних досліджень.** Загальний аналіз крові: гемоглобін – 141 г/л; еритроцити –  $4,2 \times 10^{12}$ /л; лейкоцити –  $8,7 \times 10^9$ /л; швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 87 мм/год; тромбоцити –  $299 \times 10^9$ /л; гематокрит – 38,9%; п – 5%; с – 65%; л – 20%; м – 7%; е – 3%. Біохімічний аналіз крові: холестерин – 5,1 ммоль/л; білірубін – 19,4 мкмоль/л; креатинін – 79 ммоль/л; загальний білок – 76,1 г/л; АЛТ – 36,0 МО/л; АСТ – 34,7 МО/л; ГГТП – 29,0 ОД/л; сечова кислота – 360 ммоль/л; сечовина – 7,2 ммоль/л; глюкоза – 5,5 ммоль/л; С-реактивний білок (СРБ) – 48 мг/л. Загальний аналіз сечі – без клінічно значущих змін.

**Результати інструментальних досліджень.** Електрокардіографія, ехокардіографія, ультразвукова діагностика органів черевної порожнини – без клінічно значущих відхилень. Магнітно-резонансна томографія сакроіліальних з'єднань – ознаки правобічного сакроіліїту.

На підставі вищевведених даних встановлено **клінічний діагноз**: ПсА, спондилоартритичний варіант, активність 3 ступеня, з ураженням шийного та поперекового відділів хребта, правобічний сакроіліт, ураження колінних суглобів, правого променево-зап'ясткового суглоба, суглобів стоп, кистей, дактиліти; рентген-стадія – II, ФНС – II. Псоріаз шкіри поширений, генералізована форма, стаціонарна стадія.

Зважаючи на високу активність захворювання, відсутність достатнього ефекту від тривалого прийому метотрексату, необхідність постійного застосування ГК і НПЗП, погодженість хворого із запропонованим лікуванням, було вирішено призначити біологічну терапію, інгібітор ФНП- $\alpha$ , голімумаб. До початку прийому препарату, згідно з протоколом призначення біологічних агентів, пацієнт був обстежений на гепатити В та С, виконано рентгенографію органів грудної клітки, туберкуліновий тест, пацієнта оглянув фтизіатр. Протипоказань до призначення інгібітора ФНП- $\alpha$  не виявлено. Отже, лікування хворого включало: голімумаб (Сімпоні) 1 раз на місяць 50 мг / 0,5 мл п/ш; метотрексат 15 мг на тиждень; фолієва кислота 10 мг на тиждень; метилпреднізолон 12 мг на добу з поступовим зменшенням; мелоксикам 15 мг на добу за потребою; лікувальна фізкультура.

Надалі заплановано огляд через місяць і наступні кожні 3 міс для моніторингу ефективності та безпеки терапії. З метою визначення активності захворювання визначали СРБ, ШОЕ, DAS28-CRP; з метою оцінювання вираженості больового синдрому використовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ), функціонального статусу хворого – BASFI та HAQ, площі ураження та тяжкості псоріазу – індекс PASI. Результати спостереження представлено в таблиці.

За результатами спостереження відзначено значне покращення стану хворого

Продовження на стор. 56.



О.І. Івашківський, Р.А. Потьомка, Олександрівська клінічна лікарня м. Києва;  
Т.А. Карасевська, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

## Застосування голімумабу при псоріатичному артриті: огляд літератури та власні спостереження

Продовження. Початок на стор. 55.

на тлі прийому голімумабу. Впродовж 6 міс лікування спостерігали зменшення гострофазових показників (СРБ, ШОЕ), інтенсивності больового синдрому за ВАШ, інтегрального показника активності захворювання DAS28-CRP, покращення функціональної здатності пацієнта за опитувальником BASFI та якості життя хворого за анкетой HAQ.

Також реєстрували зменшення площі та ступеня шкірних проявів псоріазу за індексом PASI. Ураження шкіри та їх динаміка представлені на рисунку.

Важливим досягненням призначеного лікування виявилась і повна відміна ГК уже через 3 міс після призначення голімумабу. Через 6 міс пацієнт мав стійку клініко-лабораторну ремісію.

Хворий продовжує лікування: метотрексат у дозі 15 мг на тиждень, фолієва кислота 10 мг на тиждень і голімумаб 50 мг п/ш 1 раз на місяць. Спостереження триває.

### Висновки

Імунобіологічна терапія кардинально змінила якість життя багатьох хворих, покращила прогноз цілої низки захворювань. Понад 1 млн людей у світі



Рис. Псоріатичне ураження шкіри до (А) та після (Б) 6 міс лікування

застосовують біологічні агенти для лікування ревматологічних захворювань, злоякісних новоутворень, захворювань бронхолегеневої системи тощо. Велика кількість досліджень у всьому світі з новими класами біологічних препаратів триває, акумулюються й аналізуються дані, показання та режими застосування, можливі побічні ефекти, в тому числі в разі тривалого використання. Економічна доцільність застосування імунобіологічної терапії визнана багатьма дослідженнями та підтримується на державному рівні в деяких країнах. На жаль, для української популяції ревматологічних хворих, біологічні агенти застосовують не так широко, як цього інколи потребують пацієнти в разі недостатньої ефективності чи відсутності ефекту від синтетичних ХМПРП, однак певний власний досвід її застосування все ж накопичується. Значна прихильність пацієнтів до застосування голімумабу зумовлена насамперед режимом його

застосування (1 раз на місяць), оптимальною для хворого п/ш формою введення, що можна проводити амбулаторно чи в домашніх умовах у разі повторного застосування, вираженою навіть після першого введення ефективністю та задовільним профілем безпеки.

### Література

1. Національний підручник із ревматології / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. — К., 2013.
2. Яременко О.Б. Псоріатичний артрит: клініко-лабораторна діагностика та фармакотерапія: методичні рекомендації / О.Б. Яременко, Д.Л. Федьков, О.І. Івашківський [та ін.]. — К., 2015.
3. Gossec L., Smolen J.S., Ramiro S., et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann. Rheum. Dis. 2016; 75: 499-510.
4. Kavanaugh A., Husni M.E., Harrison D.D., et al. Safety and Efficacy of Intravenous Golumumab in Patients With Active Psoriatic Arthritis: Results Through Week Twenty-Four of the GO-VIBRANT Study. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (11): 2151-2161.
5. Kavanaugh A., McInnes I.B., Mease P., et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). Ann. Rheum. Dis. 2014; 73 (9): 1689-94.
6. Mease P.J., Coates L.C. Considerations for the definition of remission criteria in psoriatic arthritis. Semin. Arthritis Rheum. 2018; 47 (6): 786-796.
7. Mease P.J., Gladman D.D., et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. J. Am. Acad. Dermatol. 2013; 69: 729-735.
8. Schwartzman S., Li Y., et al. Economic impact of biologic utilization patterns in patients with psoriatic arthritis. Clin. Rheumatol. 2017; 36 (7): 1579-1588.
9. Villani A.P., Rouzard M., Sevrain M., et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: systematic review and meta-analysis. J. Am. Acad. Dermatol. 2015; 73: 242-248.
10. Wilson F.C., Cynthia M.I., et al. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. J. Rheumatol. 2009; 36 (2): 361-367.

RHUA/BIO/0618/0001



## Анкета читателя

Здоров'я України<sup>®</sup>  
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? .....



# Ревматичні захворювання з позицій сучасної психосоматики

**За матеріалами IV Науково-практичної конференції «Міждисциплінарні проблеми в ревматології» (16 травня, м. Київ)**

**На прийомі в терапевта чи ревматолога досить часто трапляються хворі, котрі демонструють виразні ознаки депресії та тривоги, соціальної дезадаптації, особливо при тривалому перебігу захворювання, частих повторних загостреннях, невизначеності терапевтичної стратегії. Виникають питання: якою мірою лікар терапевтичного профілю може вплинути на психологічний компонент ревматичного захворювання та де знаходяться межі компетенції психіатра?**



**Професор кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Олена Олександрівна Хаустова** представила точку зору психіатра

на роль стресу й афективних розладів при ревматичній патології, а також нагадала про засоби сучасної психофармакотерапії, що можуть застосовувати в комплексному лікуванні цієї категорії хворих лікарі-ревматологи.

«Ми живемо в складному світі нестабільності, невизначеності та неоднозначності, що зумовлює значну поширеність у популяції депресивних і тривожних розладів як наслідків дезадаптивних реакцій і хронічного стресу», — зазначила доповідач. Результат впливу стресу значною мірою залежить від генетичних передумов. Відомо, що особа без генетичних факторів ризику здатна витримати навіть значні стреси. Особи з декількома генетичними факторами ризику мають знижену стійкість. У них навіть помірні стресові фактори можуть призвести до порушення адаптації та психічних розладів. Це повною мірою стосується пацієнтів із ревматичними захворюваннями, адже значна частка їх зумовлена низькою

генетичних аномалій і генних поліморфізмів. Отже, ці хворі вразливі й до дії стресу.

Депресія та тривога – «вірні» супутники стресу та хронічних неінфекційних захворювань. Із позицій сучасної психосоматики депресію розглядають як одну з патологічних ланок реакції на стрес, фізіологічною основою якої є дифузна нейроімуноендокринна система (DNIES). Це універсальна система реагування на стресорні фактори, контролю й захисту організму, в якій зв'язки між емоційною та когнітивною сферами, ендокринною й імунною системами здійснюються за посередництва нейротрансмітерів, гормонів і цитокінів (рис. 1).

За цією моделлю будь-який соматичний розлад можна пов'язати з депресією та тривогою, а депресію та тривогу — із соматичним розладом через низку патофізіологічних ланок.

Не є винятком і ревматична патологія. За даними опитування, проведеного 2006 року в Естонії, 32% респондентів із тих, які мали ревматичне захворювання, відзначили наявність в їхньому житті хронічного стресу, порівняно з 13% у загальній популяції. Доведено, що психологічний стрес разом із хронічним запаленням і структурними змінами є однією з ланок підсилення та хронізації болю при ревматичних захворюваннях (D.A. Walsh, D.F. McWilliams, 2014). Хронічний стрес і депресія через гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову вісь підтримують біль і запалення, сприяють подальшому розвитку хвороби.

З іншого боку, ланцюжок «біль → негативні емоції → хвороблива поведінка» також впливає на перебіг ревматичної патології (R.J. Gatchel et al., 2011). Тому тамування болю є однією з пріоритетних задач лікування.

J.A. Sturgeon і співавт. (2016) узагальнюють роль афективних розладів при ревматоїдному артриті. Депресія та тривога, що зростають на тлі больового синдрому, невдовolenості терапією й невизначеності прогнозу, порушують прихильність до медикаментозного лікування, перешкоджають активній позиції пацієнта в прийнятті хвороби та пошуку шляхів реабілітації, зменшують резерви адаптації до повсякденних стресів і можливості контролю поведінки, поглиблюють функціональну, соціальну та трудову дезадаптацію, сприяють підвищенню рівня активності захворювання.

«Трагедія терапії полягає в тому, що депресію лікують недостатньо», — зауважила професор О.О. Хаустова. Переходячи до розгляду засобів терапії тривожно-депресивних розладів, доповідач закликала обмежити застосування трициклічних антидепресантів, які «за інерцією» продовжують застосовувати лікарі терапевтичного профілю. Через широкий спектр потенційно небезпечних побічних ефектів, які потребують ретельного моніторингування, ці препарати мають застосовуватися лише в умовах стаціонару. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) посили місце препаратів вибору в зарубіжних клінічних настановах і національному клінічному протоколі надання допомоги при великому депресивному розладі (ВДР). Але сучасна парадигма лікування депресії зміщується від вибіркового інгібування зворотного захоплення серотоніну до об'єднання цього механізму з іншою фармакологічною дією всередині серотонінової системи. Одним із перших препаратів мульти-модальної дії, який був синтезований ще в 1970-х роках, є тразодон. Наразі це перший в Україні модулятор серотонінової системи — антагоніст і інгібітор зворотного захоплення серотоніну. На думку експертів психофармакології, «тразодон є найкращим прикладом сучасного модулятора серотонінової системи з мультимодальними препаратами із рецепторною дією» (D.A. Morrisette, S.M. Stahl, 2015).

Завдяки поєднанню антагонізму стосовно серотонінових рецепторів та інгібуванню зворотного захоплення серотоніну тразодон демонструє унікальну терапевтичну гнучкість при застосуванні в різних дозах та є ефективним при широкому спектрі коморбідних станів, асоційованих із ВДР, таких як порушення сну, тривога, сексуальна дисфункція (A. Fagioli et al., 2012).

Фармакодинамічний спектр тразодону розкривається поступово при нарощуванні дози. У дозі 50-150 мг можна отримати гіпно-седативний ефект, що сприяє зменшенню тривожності й покращенню сну. У дозі 150-300 мг реалізується анкісіолітична дія та починає проявлятися антидепресивний



**Рис. 1. Модель нейроімуноендокринної системи (DNIES) як універсальної системи стресу**

ефект за рахунок антагонізму до серотонінових рецепторів 5-НТ<sub>2А</sub>. У діапазоні 300-600 мг/добу повною мірою реалізується ефект СІЗС і тразодон стає потужним антидепресантом, ефективним при депресії будь-якої тяжкості.

Серед основних переваг лікування тразодомом були зазначені такі (Е. Frecska, 2010):

- швидке зменшення ключових симптомів депресії;

– потужний протитривожний ефект із першого дня лікування;

– відновлення якості та тривалості сну з першого дня лікування;

– поліпшення сексуальної функції як у чоловіків, так і в жінок.

В Україні тразодон представлений компанією «Ділео Фарма» під назвою Триттіко. Останнім часом інтерес до тразодону посилюється у зв'язку з появою лікарської форми з контрольованим вивільненням — Триттіко XR, що забезпечує правильну фармакокінетичну модель без піків концентрації та зі швидким формуванням плато. Завдяки цьому знижується ризик виникнення таких побічних ефектів, як денна сонливість і гіпотензія, особливо в перший тиждень прийому та на етапах титрування дози препарату. Варто зазначити, що таблетки Триттіко XR 300 мг діляться навпіл, отож мінімальний крок титрування становить 150 мг. Звичайна лікарська форма препарату допускає крок титрування 50 мг (таблетки по 150 мг діляться на 3 частини).

З огляду на дозозалежну фармакодинаміку, гнучке дозування та доведену безпеку перевагами тразодону можуть скористатися у своїй практиці різні фахівці на амбулаторному прийомі.

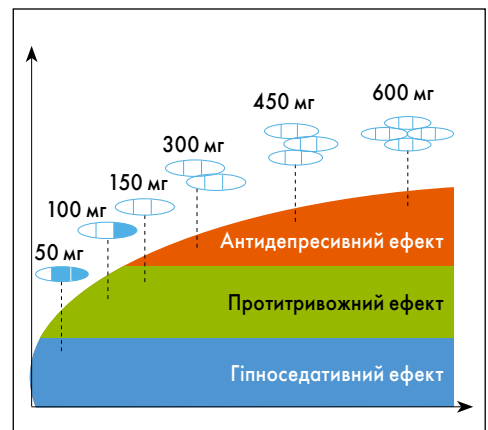
Психіатри застосовують Тритіко XR у дозі 300 мг при ВДР із тривогою, ажитацією й порушенням сну, а також Тритіко в дозі 75 мг для корекції розладів поведінки в пацієнтів із деменцією.

Неврологи можуть застосувати Триттіко 150 мг у пацієнтів із тривогою, депресивною симптоматикою, порушеннями сну, Триттіко 75 мг – при соматоформній дисфункції.

Ревматологи можуть рекомендувати Тритіко 75 мг пацієнтам, які виявляють ознаки тривоги, депресивну симптоматику та мають порушення сну на тлі больового синдрому, а також застосувати Тритіко 150 мг у пацієнтів із більш виразними проявами депресії.

У підсумку слід зазначити, що психологічна складова проблеми лікування соматичних захворювань набуває дедалі більшої актуальності в усьому світі. У зв'язку з пандемічною поширеністю тривожно-депресивних станів обмежена кількість психіатрів і психологів неспроможна охопити всіх пацієнтів кваліфікованою допомогою. На необхідності скринінгу афективних розладів лікарями-інтерністами наголошують у своїх рекомендаціях професійні асоціації. Зважаючи на руйнівні наслідки тривоги та депресії, що практично унеможливають ефективний менеджмент будь-якої соматичної патології, ця проблема потребує подальшого вивчення в міждисциплінарному аспекті.

Підготував **Дмитро Молчанов**



**Рис. 2. Спектр фармакологічної дії тразодону залежно від дози**

1. Stahl S. University of California, San Diego. Debbi Ann Morrisette Neuroscience Education Institute—Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder-ERRATUM. Article in *Psychopharmacology* — 2009 — 4 — 20–33
2. Sheehan DV, Cuth H, A. Goren et al. Extended release trazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study // *Psychiatry (Phila)* — 2009 — 4 — 20–33
3. Kasper S, Oliveri L, Li Loren G, Di Nisio P. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of major depressive disorder // *Current Medical Research and Opinion* — 2005 — V. 21 — P. 1139–1146
4. Munizza O, Oliveri L, Li Loren G. et al. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder // *Current Medical Research and Opinion* — 2006 — V. 22 — P. 1703–1713
5. Евдокимова М. В. Сравнительная оценка препаратов / *МЖ* — 2006 — № 1 — С. 161–162
6. Faguglietti A. Redefining Trazodone for the treatment of major depressive disorder // *CNS Drugs* — 2006 — № 26 — 1033–1049





**И.Ю. Головач**, д. мед. н., профессор, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев;  
**Е.Д. Егудина**, д. мед. н., ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр; **Т.Б. Бевзенко**, д. мед. н.,  
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

# Поражения глаз при системных васкулитах

**Особенностью всех васкулитов является воспаление стенок сосудов [36, 70]. Глазное яблоко и окружающие его структуры богато васкуляризированы ветвями внутренней и наружной сонных артерий. При таком обширном кровоснабжении признаки васкулитов могут быть обнаружены в сосудах любого калибра.**

Существуют две возможности выявления окулярной манифестации системных васкулитов (СВ): офтальмолог, который оценивает состояние глазного яблока, учитывает, может ли выявленный симптомом комплекс быть проявлением СВ; и консультация не офтальмолога – врача, чаще всего ревматолога, который диагностирует (или подозревает) СВ и пытается определить, вовлечен ли глаз в системный патологический процесс.

Поскольку глаз является единственной структурой в организме человека, в которой сосудистая сеть может быть непосредственно визуализирована, вклад офтальмолога состоит не только в сохранении зрения (так как риск потенциальной слепоты при васкулитах чрезвычайно высок), но и в диагностике, и в прогностической помощи ревматологу благодаря подтверждению или опровержению наличия и, возможно, что более важно, определению природы васкулита.

Спектр глазных проявлений при СВ широко варьирует: от достаточно безобидных эписклеритов и конъюнктивитов до тяжелых увеитов, язвенных кератитов и ишемической оптической невротии (ИОН). Именно ИОН является одной из немногих истинных неотложных ситуаций, связанных с поражением глаза у пациентов с СВ [7]. Наиболее частым клиническим проявлением ревматических заболеваний все-таки является неинфекционный увеит [26], однако при СВ могут встречаться разнообразные поражения глаз с втягиванием в патологический процесс практически всех оболочек и структур глазного яблока. Таким образом, все пациенты с СВ, особенно в случае наличия глазных симптомов, должны проходить комплексное обследование у специалиста-офтальмолога. А также все пациенты, консультированные окулистом, который обнаружил специфические глазные симптомы, должны быть направлены на консультацию к ревматологу для уточнения диагноза и исключения системной аутоиммунной патологии.

СВ представляют собой гетерогенную группу редких заболеваний с воспалением сосудов различного калибра в качестве общей особенности [70]. Как известно, номенклатура СВ была установлена на конференции в 1992 году [36], с недавним пересмотром на основе материалов Международной конференции Chapel Hill в 2012 году [35].

В статье представлены наиболее специфические признаки поражения оболочек глаз при различных типах СВ.

## Васкулиты с поражением крупных сосудов

Преимущественно поражают аорту, ее основные ветви и соответствующие вены, хотя могут поражать и сосуды другого калибра [35].

## Гигантоклеточный артериит (ГКА)

ГКА представляет собой системный некротизирующий васкулит с преимущественным поражением сосудов большого и среднего калибра, особенно это касается черепно-мозговых артерий, отходящих от сонной артерии. Приблизительно один из пяти пациентов с ГКА имеет преимущественно офтальмологические проявления заболевания [28].

**Офтальмологические проявления.** Для данного СВ характерны такие глазные симптомы, как потеря зрения (различной степени выраженности)

в 98% случаев, преходящая слепота (31%), диплопия (6%) и боль в глазах (8%) [17]. Следует обратить внимание, что головная боль, миалгия, лихорадка более характерны для пациентов без клинических проявлений поражения глаз. Наиболее частой офтальмологической манифестацией при ГКА является передняя ИОН (80% пациентов). Это медицинское состояние, включающее потерю зрения из-за повреждения зрительного нерва по причине недостаточного кровоснабжения. При осмотре глазного дна в таких ситуациях офтальмолог диагностирует бледный отек зрительного нерва [17].

Другие васкулярные окклюзионные события, характерные для ГКА, включают окклюзию центральной ретинальной артерии (14%), окклюзию цилиоретинальной артерии (22%), заднюю ИОН (7%) [61]. Также у таких пациентов отмечают нарушения движения глазного яблока, которые могут возникнуть в результате ишемии экстраокулярных мышц [17, 70].

Вовлечение в патологический процесс обоих глаз наблюдается у одной трети пациентов с ГКА, у 5% из которых билатеральная потеря зрения остается пожизненно [24]. Постоянная потеря зрения наиболее характерна для пациентов с транзиторной потерей зрения в анамнезе, транзиторной диплопией и болями в височно-нижнечелюстном суставе [24]. Отмечено также, что низкий уровень скорости оседания эритроцитов и отсутствие симптомов системного поражения внутренних органов ассоциируются с более высоким риском развития ишемических осложнений со стороны сосудов глазного дна [59].

Точный диагноз ГКА базируется на результатах биопсии височной артерии с подтверждением наличия гранулематозного воспаления стенки артерии и разрушением муральной эластической оболочки. Традиционно биопсия проводится на стороне поражения (или на стороне с более выраженным поражением при билатеральном процессе). Вегнер и соавт. оценили связь между длиной биопсии и чувствительностью диагностики. Они обнаружили, что частота позитивных биопсий составляла 9% при длине биопсии 5 мм и меньше в сравнении с более чем 79% при длине биопсии 6-20 мм. Биопсия более 20 мм повышает уровень диагностики ГКА до 89% [12]. Эта же группа исследователей установила, что билатеральная биопсия повышает чувствительность диагностики по сравнению с унилатеральной более чем на 13% [13].

Недавние исследования по диагностике ГКА сфокусировались на альтернативной неинвазивной диагностической технике. Согласно рекомендациям Европейской противоревматической лиги (EULAR, 2018) по возможностям визуализации при васкулитах крупных сосудов в клинической практике, цветное доплер-ультразвуковое исследование височной артерии с высокой разрешающей способностью демонстрирует так называемый несжимаемый halo-сигнал концентрического гипоехогенного утолщения стенки сосудов, что является высокоспецифичным и чувствительным признаком заболевания [18]. Кроме того, цветное доплер-ультразвуковое исследование в диагностике ГКА по специфичности можно сравнить с магнитно-резонансной томографией [18].



И.Ю. Головач



Е.Д. Егудина



Т.Б. Бевзенко

## Артериит Такаюсу (АТ)

АТ представляет собой аутоиммунный гранулематозный системный артериит, поражающий аорту и ее ветви, преимущественно у молодых женщин [54]. Васкулит вызывает деструкцию средней оболочки артерии, что приводит к развитию аневризм и реже к разрыву пораженных артерий. Гистологически он характеризуется как «панартериит», поражающий все слои сосудистой стенки, включая фиброзное утолщение интимы, деструкцию медиальных гладких мышц и эластического слоя, клеточную инфильтрацию и фиброз коллагена в средней сосудистой оболочке, наряду с утолщением адвентиции с клеточной инфильтрацией вокруг vasa vasorum [73]. Клинические симптомы зависят от уровня и степени поражения дуги аорты и отходящих от нее артерий.

**Офтальмологические проявления.** Именно с описания глазных симптомов, впервые сделанных японским офтальмологом Микито Такаюсу и представленных на XII Конгрессе Японского офтальмологического общества в 1908 году, началась история исследования неспецифического аортоартериита [1]. Ученый представил клинический случай и описание необычных изменений сосудов сетчатки (многочисленные артериовенозные фистулы), сопровождавшихся атрофией зрительного нерва, у 21-летней девушки, в анамнезе которой были синкопальные состояния.

Офтальмологическая симптоматика при АТ вызвана гипоперфузией тканей в результате облитерации сосудов. Классические признаки ретинопатии при АТ: расширение мелких сосудов, образование капиллярных микроаневризм, артерио-венозные анастомозы, гипертоническая ретинопатия, формирование таких осложнений, как катаракта, рубец радужки, неоваскуляризация, кровоизлияние в стекловидное тело, и другие признаки [15, 57].

Результаты крупного кросс-секционного исследования с участием пациентов с неспецифическим аортоартериитом опубликованы в 2011 году J. Peter и соавт. [57]. Согласно данным этого исследования у 61 пациента (средний возраст – 32 года; у 92% дебют заболевания приходился на возраст менее 40 лет; 77% составили женщины) были изучены офтальмологические симптомы заболевания. Снижение зрения наблюдалось у 30% пациентов, ретинопатия Такаюсу была обнаружена у 15% и гипертоническая ретинопатия – у одного из шести пациентов. Передняя ИОН была диагностирована у 3% пациентов, окулярный ишемический синдром – у 7%. Окулярный ишемический синдром чаще встречался у старших пациентов и при большей



длительности заболевания. Признаки ретинопатии при АТ включали генерализованную вазодилатацию с капиллярными микроаневризмами, а также по мере развития болезни артериовенозное анастомозирование и капиллярное выпадение с последующими осложнениями, такими как катаракта, неоваскулярная глаукома, кровоизлияние в стекловидное тело и атрофия зрительного нерва.

Таким образом, 1 апреля 1908 года на XII Конгрессе Японского офтальмологического общества Микито Такаясу сделал исторический доклад по специфическим изменениям на глазном дне у женщины молодого возраста, получивший в дальнейшем всемирное признание, а описанные офтальмологом изменения вошли в симптомокомплекс одного из СВ, который теперь носит его имя.

#### Васкулиты с поражением сосудов среднего калибра

Сосуды среднего калибра — это висцеральные артерии и вены, а также их начальные ветви; хотя при различных подтипах васкулитов существует перекрытие в размерах сосудов, вовлеченных в воспалительный процесс [36].

#### Узелковый полиартериит (УПА)

УПА — это редкий некротизирующий васкулит средних или мелких артерий без гломерулонефрита или васкулита артериол, капилляров или венул. Он не связан с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) и ассоциирован с аневризматическими узелками вдоль стенок мышечного слоя артерий среднего калибра [36].

**Офтальмологические проявления.** При УПА может поражаться любая часть тканей глазного яблока с такими проявлениями, как некроз конъюнктивы, склерит, периферический язвенный кератит (ПЯК), негранулематозный увеит, васкулит сетчатки, псевдотумор орбиты и окклюзия центральной ретинальной артерии [5]. Обычно офтальмологические проявления присутствуют у 20% пациентов с УПА [56]. Склерит, вызванный УПА, может быть диффузным, узловатым или некротизирующим. ПЯК может возникать одновременно со склеритом и прогрессировать как по окружности, так и по центру, формируя «подрытые» края, подобно язве Мурена (рис. 1); однако в отличие от язвы Мурена ПЯК при УПА часто ассоциируется со склеритом [47].

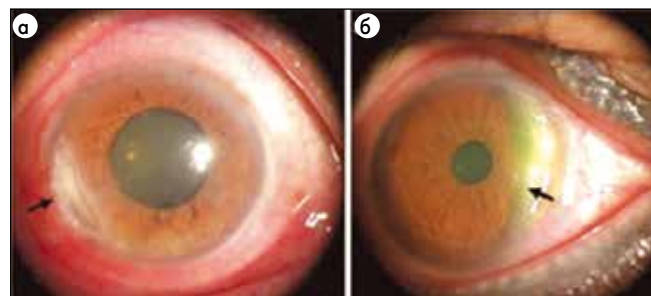


Рис. 1. Периферический язвенный кератит при узелковом полиартериите (фотографии заимствованы из [47])

Наиболее распространенными офтальмологическими проявлениями при УПА являются хориоидальный и ретинальный васкулиты. Хориоидальный васкулит может не проявляться клинически, однако способен манифестировать в виде пятен Эльшнига (желтые пятна в сосудистой оболочке), рассеянных по всему заднему полюсу в результате хориоидальной ишемии [56, 74]. В литературе описывают следующие глазные нарушения при УПА: субгалоидное кровоизлияние, интравитреальные геморрагии, отек, экссудаты, инфаркт фиброзного слоя нервных волокон, периваскулярные инфильтраты сосудов сетчатки, окклюзию (особенно центральной ретинальной артерии) и экссудативную отслойку сетчатки [5, 31]. При УПА также описан диффузный двусторонний панувеит (васкулит сетчатки, ассоциированный с поражением клеток передней камеры и стекловидного тела) [49].

Ткани глазницы также могут быть вовлечены в патологический процесс при УПА, что приводит к развитию орбитальной псевдотуморозной

клинической картины с проптозом. Наиболее частыми нейроофтальмологическими проявлениями васкулита являются параличи черепно-мозговых нервов [23]. Отмечаются и другие проявления: гемиянопия, нистагм, транзиторная слепота, диплопия, синдром Горнера [72].

#### Болезнь Kawasaki (БК)

Это СВ сосудов среднего калибра, особенно коронарных артерий, возникающий преимущественно у детей в возрасте до 5 лет. Клинические проявления включают лихорадку, кожную сыпь, инъекцию конъюнктивы и цервикальную лимфаденопатию [32, 36].

**Офтальмологические проявления.** Конъюнктивит без гнойного отделяемого является наиболее распространенным офтальмологическим проявлением БК (рис. 2), хотя не является обязательным. Также в литературе есть сведения о наличии острого переднего увеита (всегда двустороннего) [44], помутнения стекловидного тела, отека диска зрительного нерва и поверхностного точечного кератита при БК [8]. С БК также часто ассоциируется дакриоцистит, причем данное поражение манифестирует через 6 мес после начала острой фазы заболевания и является своеобразным маркером васкулита [46]. Посмертное обследование 4-месячного пациента с БК выявило васкулит с тромбозом ветви офтальмической артерии и двусторонней внутренней ишемией сетчатки [20].



Рис. 2. Конъюнктивит у пациента с болезнью Kawasaki (фотография заимствована из [6])

#### Васкулиты с поражением сосудов мелкого калибра

Васкулиты, поражающие сосуды мелкого калибра, как правило, вовлекают в патологический процесс внутрисосудистые сосуды и артерии, артериолы, капилляры, венулы и вены [36]. Данные васкулиты подразделяются на ANCA-ассоциированные и иммунокомплексные.

#### ANCA-ассоциированные васкулиты

##### Гранулематоз с полиангиитом (ГПА)

ГПА, ранее называемый гранулематозом Вегенера, — это некротизирующий гранулематозный васкулит мелких и средних сосудов с вовлечением в патологический процесс верхних и нижних дыхательных путей (в 70% случаев) [19]. Следует отметить, что вовлечение почек (развитие гломерулонефрита у 77% пациентов в развернутой стадии) и тканей глазницы также являются характерными признаками ГПА. При гистологическом исследовании тканей обнаруживают гранулематозное и негранулематозное экстравазальное воспаление [36].

**Офтальмологические проявления.** Именно поражение глаз среди патологии других органов имеет существенное клиническое и диагностическое значение при ГПА. Офтальмологические проявления возникают у 28-58% больных, с вовлечением в патологический процесс любой окулярной или периокулярной ткани, причем в 6-8% случаев — в дебюте болезни [37].

Клинически выделяют несколько фенотипов ГПА. При отсутствии поражения почек ГПА характеризуется как лимитированная форма/фенотип [43]. Однако, несмотря на существование лимитированного заболевания, ГПА редко имеет клинические проявления поражения только одного органа. Так, во французской базе данных (494 пациента с ГПА) вовлечение только одного органа наблюдалось у 16 (3,2%) больных, у 4 из которых имело место

только поражение глаз. У всех этих 4 пациентов была псевдоопухоль глазницы с экзофтальмом, а у 1 — некротизирующий склерит [52].

Данные большой когорты пациентов, лечившихся в клинике, ориентированной на ГПА, в Национальных институтах здоровья США, показали, что у 15% пациентов заболевание манифестирует с поражения глаз. Наиболее распространенными дебютными симптомами были склерит и конъюнктивит, хотя заболевание глазниц с проптозом считалось наиболее диагностически значимым симптомом. У 52% пациентов в конечном итоге появлялись окулярные проявления [30].

Клиническая картина поражения глаз при ГПА может быть представлена внезапно появляющимся и быстро прогрессирующим односторонним экзофтальмом, напряженностью тканей век, их отеком; глазное яблоко оказывается «ущемленным» между напряженными веками, подвижность его резко ограничена, на роговице у лимба появляются инфильтраты и изъязвления, рано развивается отек диска зрительного нерва, и, как следствие, резко снижаются зрительные функции. Через несколько недель или месяцев аналогичная симптоматика может развиваться в парной орбите. Вторым вариантом течения ГПА — поражение орбиты, характеризующееся появлением невоспалительного отека век с частичным проптозом и умеренным экзофтальмом на одной стороне, с постепенно развивающимся ограничением функций экстраокулярных мышц [53]. Вовлечение орбиты может возникать первично или вследствие связанного с ним синусита [4].

При отсутствии признаков поражения внутренних органов может быть установлен ошибочный диагноз — злокачественная опухоль орбиты; в таком случае диагноз может быть установлен только после диагностической орбитотомии и гистологического исследования.

Кроме поражения тканей орбиты, в патологический процесс может вовлекаться и склера. Склерит некротизирующего типа (рис. 3) является одним из распространенных офтальмологических проявлений ГПА, встречающимся у 50% пациентов [21], и может быть клинической манифестацией заболевания [29].

В дополнение к склериту и воспалению орбиты могут иметь место дакриоцистит, вовлечение сетчатки и роговицы [68]. Поражение слезной железы проявляется острым или хроническим дакриoadенитом, который бывает двусторонним и достаточно часто наблюдается в дебюте заболевания [66].

В патологический процесс также могут быть вовлечены такие смежные глазные структуры, как роговица, трабекулярная сетка и цилиарное тело, приводя в конечном итоге к таким серьезным осложнениям, как кератит, изъязвление роговицы, увеит, окулярная гипертензия или глаукома [9].

ПЯК также является распространенным окулярным проявлением ГПА (рис. 4) [21]; он часто протекает наряду со склеритом и выраженной глазной болью. При осмотре обращают на себя внимание инфильтрация и помутнение роговицы с прорастанием сосудов из лимба. Отсрочка в диагностике и лечении приводит к изъязвлению роговицы, истончению стромы и перфорации [53].

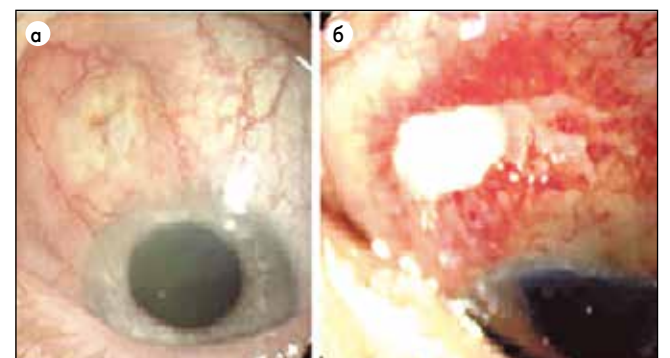


Рис. 3. Клинические проявления некротизирующего склерита (фотография заимствована из [34])

Продолжение на стр. 60.



И.Ю. Головач, д. мед. н., профессор, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев;  
Е.Д. Егудина, д. мед. н., ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр; Т.Б. Бевзенко, д. мед. н.,  
Национальная медицинская академия последилового образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

# Поражения глаз при системных васкулитах

Продолжение. Начало на стр. 58.

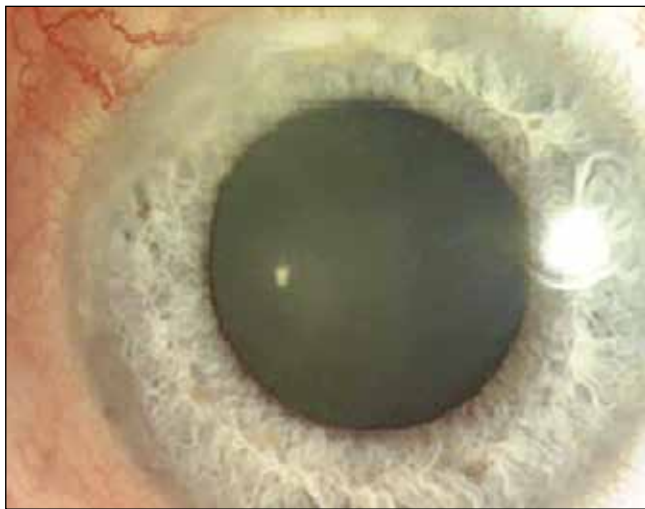


Рис. 4. Периферический язвенный кератит у пациента с гранулематозом с полиангиитом (фотография заимствована из [34])

Поражение конъюнктивы может имитировать пемфигоид слизистой оболочки — развитие рубцевания конъюнктивы, потерю конъюнктивальных сводов и образование симблефарона (сращение конъюнктивы век с конъюнктивой глазного яблока) [56].

Инфильтрация при ГПА может способствовать поражению зрительного нерва, что приводит к безболезненной оптической нейропатии, отеку зрительного нерва и последующей его атрофии; дальнейшая инфильтрация может вызвать болезненную офтальмоплегия и слепоту [65]. Офтальмоплегия также может быть результатом васкулита черепных нервов, иннервирующих экстраокулярные мышцы [53].

Для подтверждения диагноза ГПА необходимо проведение биопсии пораженного органа. Классическая гистологическая диагностическая триада (васкулит мелких сосудов с инфильтрацией нейтрофилами, эозинофилами и макрофагами, очаги гранулематозного воспаления и участки некроза) при биопсии легкого обнаруживается в 90% случаев. Диагностическая ценность гистологического исследования биоптата глазницы составляет лишь 25-54%, однако взятие биопсии из глазницы — значительно менее опасная процедура, чем биопсия почки или легкого. Сопоставления результатов биопсии глазницы с клинической картиной и лабораторными данными зачастую оказывается достаточно для постановки диагноза даже при наличии двух гистологических критериев из трех [33].

## Эозинофильный ГПА (ЭГПА), или синдром Чарджа — Стросса

ЭГПА представляет собой эозинофильное некротизирующее гранулематозное воспаление с вовлечением дыхательных путей, поражающее преимущественно малые и средние сосуды. Основное клиническое проявление болезни — гиперреактивность бронхов; астма и полипы носа являются частыми клиническими симптомами, а эозинофилия — ведущая лабораторная особенность [36].

**Офтальмологические проявления.** ЭГПА — достаточно редкая причина заболевания глаз [62]. Описаны единичные наблюдения со множеством неспецифических проявлений, в том числе воспаление орбит, конъюнктивит, эписклерит, ПЯК, увеит, склерит, окклюзия артерий сетчатки, ИОН, мультифокальная хориоидная ишемия и параличи черепно-мозговых нервов. В дополнение к нефриту позитивность к ANCA также, по-видимому, связана с более тяжелым поражением глаз и большим риском потери зрения [67].

## Микроскопический полиангиит (МПА)

Это некротизирующий васкулит мелких сосудов с возможным вовлечением средних артерий. В клинической картине МПА доминируют признаки некротизирующего гломерулонефрита и легочного капиллярита. Экстравааскулярное воспаление отсутствует [35].

**Офтальмологические проявления.** При МПА в воспалительный процесс могут вовлекаться все окулярные и орбитальные ткани, частота симптомов колеблется в пределах 30%. В когорте из 85 пациентов с МПА (из французской базы данных васкулитов) только у 1 пациента были отмечены окулярные проявления, но никаких подробностей о характере процесса не было представлено [27]. Наиболее распространенными формами вовлечения глаз являются ПЯК с особенностями, которые напоминают язву Мурена (зубчатый изъязвленный край), и смежный склерит [47]. Вовлечение глаз может быть начальным проявлением МПА [47]. Mihara и соавт. (2005) описали клинический случай МПА у мужчины с передним увеитом и ретинальным васкулитом [48].

## Иммунокомплексные васкулиты

### Криоглобулинемический васкулит (КВ)

Криоглобулинемия — наличие криоглобулинов в сыворотке, а КВ — васкулит с криоглобулиновыми иммунными отложениями, который поражает мелкие сосуды, преимущественно капилляры, венулы и артериолы [35].

**Офтальмологические проявления.** В литературе есть сведения о депозиции моноклонального иммуноглобулина IgG-k на передней пограничной мембране роговицы (боуменовой мембране) [40]. Как и в случае с другими СВ, склерит и ПЯК были отмечены у пациентов с КВ [46]. У пациентов с КВ описаны ишемия переднего сегмента с развитием неоваскуляризации радужки [39]. Сообщалось о вовлечении в процесс задних сегментов глаза при смешанной криоглобулинемии, включая Purtscher-ретинопатию, васкулит сетчатки и отслойку сетчатки, имитирующие центральную серозную хориоидопатию [11, 22].

### IgA-васкулит

IgA-васкулит (васкулит Шенлейна — Геноха) характеризуется IgA-доминантными иммунными отложениями, вовлекающими в процесс сосуды мелкого калибра, преимущественно капилляры, венулы и артериолы; в его основе лежит множественный микротромбоваскулит, поражающий сосуды кожи и внутренних органов. При IgA-васкулите поражаются кожа, желудочно-кишечный тракт и суставы с явлениями артрита [35]. Болезнь чаще всего встречается в детском возрасте и является наиболее распространенным васкулитом детства: 3-26,7 случая на 100 тыс. детей [64] (у взрослых — 0,8-1,8 случая на 100 тыс. [58]).

**Офтальмологические проявления.** В литературе присутствуют сообщения о вовлечении в аутоиммунный процесс центральной нервной системы, поражение которой ведет к аномалиям зрения у 8% детей с IgA-васкулитом [33], хотя поражение глаз встречается довольно редко [64]. В научной литературе описаны случаи эписклерита, переднего увеита и кератита у пациентов с васкулитом Шенлейна — Геноха [50].

### Гипокомплементемический уртикарный васкулит (ГУВ)

ГУВ (анти-C1q-васкулит) — васкулит мелких сосудов (капилляры, венулы и артериолы), встречающийся одновременно с крапивницей, гипокомплементемией и наличием анти-C1q-

антител [35]. Его патогенез опосредован аутоантителами к C1q (анти-C1q) — молекулярному комплексу, входящему в состав первого компонента классического пути активации комплемента (C1) [2]. ГУВ проявляется прежде всего кожными симптомами, однако в процесс вовлекаются оболочки глаз и почечная паренхима.

**Офтальмологические проявления.** У 15-21% пациентов с ГУВ наблюдаются поражения глаз [16]. В литературе встречается информация о конъюнктивитах, увеитах, эписклеритах и склеритах, ассоциированных с ГУВ, что требует системной иммуносупрессии для контроля заболевания [14, 63].

## Васкулиты с поражением сосудов различного калибра Болезнь Бехчета (ББ)

Это идиопатическое воспалительное заболевание, исходное описание которого включало гипопион и передний увеит как одну часть триады проявлений, оральные и половые изъязвления были двумя другими. Основопологающим в патогенезе ББ является некротизирующий васкулит с участием как артерий, так и вен [38].

**Офтальмологические проявления.** Заболевание глаз возникает у 70-85% пациентов с ББ. Офтальмологические проявления могут включать гипопион — патологическое скопление экссудата в передней камере глазного яблока (85-90%), передний (3,2-37%), задний (21,7-56%) или генерализованный (5,3-75,1%) увеит, васкулит сосудов сетчатки (55%) [38, 75]. Передний увеит при ББ ассоциируется с выраженной клеточной реакцией передней камеры, проявляющейся у трети больных в виде гипопиона, который отличается от такового при других воспалительных процессах тем, что состоит из лимфоцитов. Гипопион при ББ имеет характерную подвижность: при наклоне головы пациента вперед он легко растекается по задней поверхности роговицы, а при наклоне головы назад быстро стекает на поверхность радужки. Передний увеит может быстро проходить без каких-либо последствий, однако иногда приводит ко вторичным изменениям иридо-хрусталиковой диафрагмы и угла передней камеры, осложняясь вторичной глаукомой [55].

В 95% случаев процесс поражения глаз является двусторонним, однако клинические признаки редко бывают симметричными: обычно существует определенный период между поражением глаз, который может длиться от нескольких дней до нескольких лет. Увеит обычно носит рецидивирующий характер [42]; частота рецидивов коррелирует с прогнозом заболевания. Считается, что ББ ассоциируется с плохим прогнозом у лиц с частыми рецидивами в первый год поражения глаз. Отмечают тяжелое течение поражения глаз у пациентов с небольшим временным интервалом между началом ББ и вовлечением в процесс окулярных оболочек [71].

Кроме того, тяжесть заболевания зависит от возраста дебюта ББ: чем пациент моложе, тем хуже прогноз, особенно для поражения глаз [10]. Наиболее прогностически неблагоприятным признаком ББ является поражение заднего отрезка глаза [41]. Ангиит сетчатки еще в большей степени осложняет течение болезни, поскольку окклюзия ретинальных сосудов приводит к атрофии сетчатки и зрительного нерва [45]. Следует отметить, что главной причиной инвалидности при ББ является именно поражение глаз. Для ББ характерна постепенная облитерация сосудов сетчатки, поэтому на флюоресцентной ангиографии глазного дна отсутствует типичный для других форм ангиитов сетчатки «обрыв» ретинальных сосудов. В связи с этим при ББ редко или вообще не выявляется ангиографическая картина неперфузируемых зон и неоваскуляризации сетчатки.

Другим признаком поражения сетчатки являются ретинальные инфильтраты. Они быстро рассасываются при назначении большому глюкокортикоидов, что, скорее всего, указывает на их воспалительную природу, а не на ишемию сетчатки. Существует мнение, что эти инфильтраты являются проявлением гипопиона в сетчатке [60].



Изменения хориоидеи выявляются в значительном проценте случаев. Постоянным и неизменным признаком воспаления глаза при ББ является клеточная реакция стекловидного тела, что сопровождается продукцией коллагена, приводящей к частичному или полному его фиброзу. В последнее время прогноз зрительных функций при ББ несколько улучшился благодаря ранней диагностики и применению иммуносупрессивных препаратов.

#### Синдром Когана (СК)

СК — это васкулит, поражающий мелкие, средние или крупные артерии (включая аорту). Это редкое аутоиммунное заболевание из группы СВ, характеризующееся воспалительным поражением глаз (интерстициальный кератит, увеит, эписклерит) и органа слуха (нейросенсорная тугоухость, вестибулярные нарушения). Интересно, что это заболевание впервые описал в 1945 году американский офтальмолог David Cogan как сочетание неспецифического (несифилитического) интерстициального кератита и аудиовестибулярных симптомов, напоминающих болезнь Меньера [3]. Согласно последней международной классификации СВ (Chapel Hill Consensus Conference, 2012) СК относится к «васкулитам, которые поражают сосуды разного калибра» [35].

**Офтальмологические проявления.** СК характеризуется окулярными воспалительными поражениями; классическим проявлением болезни является язвенный интерстициальный кератит, при котором обычно прозрачная и аваскулярная строма роговицы инфильтрируется кровеносными сосудами из лимба [25]. При «атипичной» форме могут выявляться увеит, эписклерит и склерит, а интерстициальный кератит не характерен. Все формы присутствуют в ассоциации с заболеванием внутреннего уха (звон в ушах, тошнота, рвота, несколько реже атаксия) [51]. Такие поражения глаз, как папиллит, задний увеит, ретинальный васкулит и экзофтальм, обнаруживают довольно редко. У 15% больных развивается осциллопсия (иллюзия вращения окружающей обстановки) и СВ, у 10% — аортит с/без недостаточности клапанов аорты.

В Украине описан единственный случай СК у молодой женщины 25 лет, который сопровождался болями и покраснением левого глаза в дебюте болезни [3]. У пациентки отмечено развитие рецидивирующего конъюнктивита, а в последующем — левостороннего язвенного интерстициального кератита. Применение современной терапии ингибиторами фактора некроза опухоли- $\alpha$  позволило предотвратить развитие необратимых нарушений функции вовлеченных органов.

#### Выводы

СВ представляют собой гетерогенную группу редких заболеваний с воспалением сосудов различного калибра в качестве общей особенности. Глазные проявления могут быть частым симптомом при различных СВ, наиболее часто поражение глаз встречается при ГКА, ГПА, ББ и МПА [70]. Учитывая гетерогенность глазных проявлений при СВ, чрезвычайно важным является сотрудничество между ревматологами и офтальмологами, а подход к лечению этих пациентов в большинстве случаев должен быть мультидисциплинарным.

#### Литература

- Головач І.Ю. Історія відкриття й опису неспецифічного аортоартеріїту — хвороби Такаюсу, що носить ім'я японського офтальмолога Мікіто Такаюсу. Укр. ревматол. журнал, 2012; 47 (1): 97-99.
- Добронравов В.А. Типокомплементемический уртикарный васкулит: введение в клинику и иммунобиологию. Нефрология, 2011; 15 (1): 17-26.
- Яременко О.Б., Федьков Д.Л., Шинькарук Ю.Л., Сітухо М.І., Гнілорібов А.М. Синдром Когана. Здоров'я України. Тематичний номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія», 2018; 2 (57): 16-17.
- Ahmad I., Lee W.C., Nagendran V., Wilson F., Shortridge R.T.J. Localised Wegener's granulomatosis in otolaryngology: a review of six cases. ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. 2000; 62 (3): 149-155.
- Akova Y.A., Jabbur N.S., Foster C.S. Ocular presentation of polyarteritis nodosa. Clinical course and management with steroid and cytotoxic therapy. Ophthalmology, 1993; 100: 1775-81.

- Ball G., Fessler J., Bridges S. Oxford textbook of vasculitis. UK, Oxford university press, 2014.
- Biousse V., Newman N.J. Ischemic Optic Neuropathies. N. Engl. J. Med. 2015; 372: 2428-2436.
- Birnbaum A.D., Jiang Y., Vasaiwala R., et al. Bilateral simultaneous-onset nongranulomatous acute anterior uveitis: clinical presentation and etiology. Archives of Ophthalmology, 2012; 130: 1-6.
- Biswas J., Babu K., Gopal L., et al. Ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. Analysis of nine cases. Indian J. Ophthalmol. 2003; 51 (3): 217-223.
- Bonfioli A.A., Orefice F. Behcet's disease. Semin. Ophthalmol. 2005; 20 (3): 199-206.
- Braun G.S., Horster S., Wagner K.S., et al. Cryoglobulinaemic vasculitis: classification and clinical and therapeutic aspects. Postgrad Med. J. 2007; 83 (976): 87-94.
- Breuer G., Neshet G., Neshet R. Rate of discordant findings in bilateral temporal artery biopsy to diagnose giant cell arteritis. J. Rheum. 2009; 36: 794-796.
- Breuer G., Neshet R., Neshet G. Effect of biopsy length on the rate of positive temporal artery biopsies. Clin. Exper. Rheum. 2009; 27 (Suppl. 52): S10-13.
- Buck A., Christensen J., McCarty M. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome a case report and literature review. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2012; 5 (1): 36-46.
- Butel N., Noel N., Touitou V., et al. Takayasu arteritis and ocular manifestations: about seven cases. ARVO Journal, ARVO Annual Meeting Abstract. 2014; 55 (13): 675.
- Davis M.D., Daoud M.S., Kirby B., et al. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. Journal of the American Academy of Dermatology, 1998; 38: 899-905.
- De Smit E., O'Sullivan E., Mackey D.A., Hewitt A.W. Giant cell arteritis: ophthalmic manifestations of a systemic disease. Graefes Archiv fur Ophthalmologie, 2016; 254 (12): 2291-2306.
- Dejaco C., Ramiro S., Duftner C., et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. Ann. Rheum. Dis. 2018; 77 (5): 636-643.
- Falk R.J., Gross W.L., Guillevin L., et al. American College of Rheumatology, American Society of Nephrology and European League Against Rheumatism. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum. 2011; 63: 863-864.
- Font R.L., Mehta R.S., Streusand S.B., et al. Bilateral retinal ischemia in Kawasaki disease. Postmortem findings and electron microscopic observations. Ophthalmology, 1983; 90: 569-77.
- Galor A., Thorne J.E. Scleritis and peripheral ulcerative keratitis. Rheumatic Diseases Clinics of North America, 2007; 33: 835-854.
- Garrity J. Ocular manifestations of small-vessel vasculitis. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2012; 79 (3): S31-S33.
- Golnik K.C. Neuro-ophthalmologic manifestations of systemic disease: rheumatologic/Inflammatory. Ophthalmology Clinics of North America, 2004; 17: 389-96.
- Gonzalez-Gay M.A., Martinez-Dubois C., Agudo M., et al. Giant cell arteritis: epidemiology, diagnosis, and management. Current Rheumatology Reports, 2010; 12: 436-42.
- Grasland A., Pouchot J., Hachulla E., et al. Study Group for Cogan's syndrome. Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of the literature. Rheumatology (Oxford), 2004; 43: 1007-15.
- Gritz D.C., Wong I.G. Incidence and prevalence of uveitis in northern California: The northern California epidemiology of uveitis study. Ophthalmology, 2004; 111: 491-500.
- Guillevin L., Durand-Gasselin B., Cevallos R., et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. Arthritis Rheum. 1999; 42: 421-30.
- Hayreh S.S., Podhajsky P.A., Zimmerman B. Occult giant cell arteritis: ocular manifestations. Am. J. Ophthalmol. 1998; 125: 521-6.
- Hijikata N., Takayanagi N., Yoneda K., et al. A case of scleritis as the initial clinical manifestation of limited Wegener's granulomatosis. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2009; 47 (11): 1025-1029.
- Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y., et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann. Inter. Med. 1992; 116: 488-98.
- Hsu C.T., Kerrison J.B., Miller N.R., Goldberg M.F. Choroidal infarction, anterior ischemic optic neuropathy, and central retinal artery occlusion from polyarteritis nodosa. Retina, 2001; 21: 348-51.
- Iannetti L., Zito R., Bruschi S., et al. Recent understanding on diagnosis and management of central nervous system vasculitis in children. Clinical and Developmental Immunology, 2012; 698327.
- Isa H., Lightman S., Luthert P.J., et al. Histopathological features predictive of a clinical diagnosis of ophthalmic granulomatosis with polyangiitis (GPA). Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2012; 5 (7): 684-689.
- Isa H., Lightman S., Pusey D., Taylor S. Ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. J. Expert Rev. Ophthalmol. 2011; 6 (5): 541-555.
- Jennette J., Falk R., Bacon P., et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum. 2013; 65: 1-11.
- Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K., et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum. 1994; 37: 187-92.
- Joshi L., Hamour S., Salama A.D., et al. Renal and ocular targets for therapy in Wegener's granulomatosis. Inflamm. Allergy Drug Targets. 2009; 8 (1): 70-79.
- Kacmaz R.O., Kempen J.H., Newcomb C., et al. Systemic Immunosuppressive Therapy For Eye Diseases Cohort Study Group Ocular inflammation in Behcet disease: incidence of ocular complications and of loss of visual acuity. Am. J. Ophthalmol. 2008; 146: 828-836.
- Kedhar S.R., Belair M.L., Jun A.S., et al. Scleritis and peripheral ulcerative keratitis with hepatitis C virus-related cryoglobulinemia. Arch. Ophthalmol. 2007; 125: 852-853.

- Kremer I., Wright P., Merin S., et al. Corneal subepithelial monoclonal kappa IgG deposits in essential cryoglobulinaemia. Br. J. Ophthalmol. 1989; 73: 669-673.
- Kump L.I., Moeller K.L., Reed G.F., et al. Behcet's disease: comparing 3 decades of treatment response at the National Eye Institute. Can. J. Ophthalmol. 2008; 43 (4): 468-472.
- Kural-Seyahi E., Fresko I., Seyahi N., et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine (Baltimore), 2003; 82 (1): 60-76.
- Lamprecht P., Gross W.L. A brief history of Wegener's granulomatosis: on limited, localized, and generalized forms of the disease: comment on the article by the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Arthritis Rheum. 2004; 50: 334-335.
- Lee K.J., Kim H.J., Kim M.J., et al. Usefulness of anterior uveitis as an additional tool for diagnosing incomplete Kawasaki disease. Korean J. Pediatr. 2016; 59 (4): 174-177.
- Matsuo T., Itami M., Nakagawa H., Nagayama M. The incidence and pathology of conjunctival ulceration in Behcet's syndrome. Br. J. Ophthalmol. 2002; 86 (2): 140-3.
- Mauriello J.A. Jr., Stabile C., Wagner R.S. Dacryocystitis following Kawasaki's disease. Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery, 1986; 2: 209-211.
- Messmer E.M., Foster C.S. Vasculitic peripheral ulcerative keratitis. Survey of Ophthalmology, 1999; 43: 379-396.
- Mihara M., Hayasaka S., Watanabe K., et al. Ocular manifestations in patients with microscopic polyangiitis. Eur. J. Ophthalmol. 2005; 15: 138-142.
- Morgan C.M., Foster C.S., D'Amico D.J., Gragoudas E.S. Retinal vasculitis in polyarteritis nodosa. Retina, 1986; 6: 205-9.
- Muqit M., Gallagher M., Gavin M., et al. Henoch-Schönlein purpura with keratitis and granulomatous anterior uveitis. Br. J. Ophthalmol. 2005; 89 (9): 1221-1222.
- Pagnini I., Zannin M.E., Vittadello F., et al. Clinical features and outcome of Cogan syndrome. Journal of Pediatrics, 2012; 160: 303-307e1.
- Pagnoux C., Stubbe M., Lifermann F., et al. Wegener's granulomatosis strictly and persistently localized to one organ is rare: assessment of 16 patients from the French Vasculitis Study Group database. J. Rheumatol. 2011; 38: 475-8.
- Pakrou N., Selva D., Leibovitch I. Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. Semin. Arthritis Rheum. 2006; 35 (5): 284-292.
- Panja M., Mondal P.C. Current status of aortoarteritis in India. Journal of the Association of Physicians of India, 2004; 52: 48-52.
- Paovic J., Paovic P., Sredovic V. Behcet's Disease: Systemic and Ocular Manifestations. Biomed. Res. Int. 2013; Article ID: 247345.
- Perez V.L., Chavala S.H., Ahmed M., et al. Ocular manifestations and concepts of systemic vasculitides. Survey of Ophthalmology, 2004; 49: 399-418.
- Peter J., David S., Danda D., et al. Ocular manifestations of Takayasu arteritis. Retina, 2011; 31: 1170-8.
- Piram M., Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. Curr. Opin. Rheumatol. 2013; 25 (2): 171-8.
- Ponte C., Rodrigues A., O'Neill L., Luqmani R. Giant cell arteritis: Current treatment and management. World J. Clin. Cases, 2015; 3 (6): 484-494.
- Ramsay A., Lightman S. Hypopyon uveitis. Surv. Ophthalmol. 2001; 46 (1): 1-18.
- Rizzo I.V., Joseph F. Ophthalmic manifestations of giant cell arteritis. III Rheumatology, 2018; 57 (2-1): ii63-i72.
- Rosenbaum J.T., Ku J., Ali A., et al. Patients with retinal vasculitis rarely suffer from systemic vasculitis. Sem. Arthritis Rheum. 2012; 41: 859-65.
- Roy K., Talukdar A., Kumar B., Sarkar S. Case Report Hypocomplementaemic urticarial vasculitis syndrome: a mimicker of systemic lupus erythematosus. BMJ Case Rep. 2013; bcr2013009082.
- Saulsbury F.T. Henoch-Schönlein purpura. Curr. Opin. Rheumatol. 2001; 13: 35-40.
- Shunmugam M., Morley A.M.S., Graham E., et al. Primary Wegener's granulomatosis of the orbital apex with initial optic nerve infiltration. Orbit. 2011; 30 (1): 24-26.
- Soheilian M., Bagheri A., Aletaha M. Dacryoadenitis as the earliest presenting manifestation of systemic Wegener's granulomatosis. Eur. J. Ophthalmol. 2002; 12 (3): 241-243.
- Takanashi T., Uchida S., Arita M., et al. Orbital inflammatory pseudotumor and ischemic vasculitis in Churg-Strauss syndrome: report of two cases and review of the literature. Ophthalmology, 2001; 108: 1129-33.
- Tarabishy A.B., Schulte M., Papaliodis G.N., Hoffman G.S. Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. Surv. Ophthalmol. 2010; 55 (5): 429-444.
- Telander D.G., Holland G.N., Wax M.B., Van Gelder R.N. Rubeosis and anterior segment ischemia associated with systemic cryoglobulinemia. Am. J. Ophthalmol. 2006; 142: 689-90.
- Tugal-Tutkun I. Systemic vasculitis and the eye. Curr. Opin. Rheumatol. 2017; 29 (1): 24-32.
- Tugal-Tutkun I., Onal S., Altan-Yaycioglu R., et al. Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. Am. J. Ophthalmol. 2004; 138: 373-80.
- Ueno K., Matsushima A., Hineno A., et al. Polyarteritis nodosa with central nervous system involvement mimicking relapsing-remitting multiple sclerosis. Mod. Rheumatol. 2014; 24 (3): 525-8.
- Vaideswar P., Deshpande J. Pathology of Takayasu arteritis: A brief review. Ann. Pediatr. Cardiol. 2013; 6 (1): 52-58.
- Vazquez-Romo K., Rodriguez-Hernandez A., Paczka J., et al. Ocular presentation of polyarteritis nodosa. Clinical course and management with steroid and cytotoxic therapy. Front Neurol. 2017; 8: 490.
- Zamir E., Bodaghi B., Tugal-Tutkun I., et al. Conjunctival ulcers in Behcet's disease. Ophthalmology, 2003; 110: 1137-41.



# АТТЕНТО®

Олмесартан+Амлодипін

## НОВА

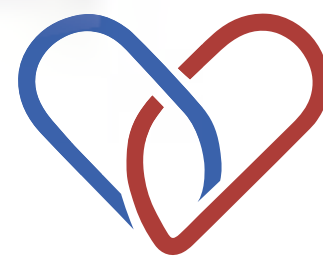
фіксована комбінація<sup>1</sup>:



Ефективне зниження АТ<sup>2,3</sup>



Кардіо та ангіопротективний ефект<sup>4</sup>



1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АТТЕНТО® 20/5, АТТЕНТО® 40/10.

2. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.

3. Chrysant SG et al. Clin Ther. 2008 Apr;30 (4):587-604.

4. De la Sierra A, Volpe M. J. Hypertens. 2013 Mar;31 Suppl 1513-7.

**Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АТТЕНТО® 20/5, АТТЕНТО® 40/10**

**Склад.** АТТЕНТО® 20/5: 1 таблетка містить олмесартану медоксомілу 20 мг та амлодипіну бесилату 6,944 мг (що еквівалентно амлодипіну 5 мг); 1 таблетка містить олмесартану медоксомілу 40 мг та амлодипіну бесилату 13,888 мг (що еквівалентно амлодипіну 10 мг).

**Показання.** Есенціальна гіпертензія. Препарат АТТЕНТО® показаний пацієнтам, у яких монотерапія олмесартаном медоксомілом або амлодипіном не забезпечує необхідного контролю артеріального тиску.

**Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до діючих речовин, похідних дигідропіридину або будь-якої з допоміжних речовин.

- Вагітність та планування вагітності.

- Тяжка печінкова недостатність і обструкція жовчних шляхів.

Через наявність у складі препарату амлодипіну АТТЕНТО® також протипоказаний пацієнтам у яких:

- тяжка артеріальна гіпотензія;

- шок (включаючи кардіогенний шок);

- порушення відтоку крові з лівого шлуночка (наприклад при стенозі аорти тяжкого ступеня);

- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

Спільне застосування АТТЕНТО® і препаратів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

**Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями, що виникали під час застосування препарату АТТЕНТО®, були периферичні набряки (11,3 %), головний біль (5,3 %) та запаморочення (4,5 %).

**Виробники.** ДАІЧІ САНКІО ЮРОП ГмбХ. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Представництво в Україні – Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ

**Адреса:** Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для ознайомлення фахівця охорони здоров'я. За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату № 77 від 09.02.2016. РП № UA/13780/01/01; № UA/13780/01/02

UA\_Attento\_01-2017\_V2\_print. Затверджено до друку 24.10.2017



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**