Здоров'я нації – добробут держави

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Здоров'я України Видавничий дім

5(59)
листопад
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639

Кардіологія
Ревматологія
Кардіохірургія

Доктор медичних наук

Олександр Бабляк

Багатосудинне аортокоронарне шунтування з міні-доступу через передню ліву торакотомію: як розвивається нова методика повної реваскуляризації міокарда

Читайте на сторінці **21**

Доктор медичних наук

Сергій Кожухов

Кардіоонкологія – новий напрямок в Україні: принципи мультидисциплінарного підходу

Читайте на сторінці **25**

Доктор медицинских наук, профессор

Андрей Гнилорыбов

Биосимиляр инфликсимаба Фламмэгис: перспектива использования в ревматологии

Читайте на сторінці **19**

Доктор медицинских наук, профессор

Ирина Князькова

Клинический случай в кардиологии: фокус на сердечную недостаточность

Читайте на сторінці **38**

Кандидат медичних наук

Галина Мостбауер

Неспецифічний аортоартеріїт (хвороба Такаясу) і серцево-судинна система (продовження)

Читайте на сторінці **30**

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА Дарниця

ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ РОКУ*

Вазоклін-Дарниця

ПРИРОДНА ЧИСТОТА СУДИН

- ЗМЕНШЕННЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ІНФАРКТУ МІОКАРДА, ІНСУЛЬТУ
- ЗМЕНШЕННЯ ПІДВИЩЕНИХ РІВНІВ ЗХ[1], ХС ЛПНЩ[2], ТГ[3]
- ПІДВИЩЕННЯ РІВНЯ ХС ЛПВЩ[4]

ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ:

З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ | З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ | З ДЕКІЛЬКОМА ФАКТОРАМИ РИЗИКУ ІХС[5] | З ГІПЕРЛІПІДЕМІЄЮ

[1]ЗХ – загальний холестерин. [2]ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності. [3]ТГ – тригліцериди. [4]ХС ЛПВЩ - холестерин ліпопротеїдів високої щільності. [5]ІХС – ішемічна хвороба серця

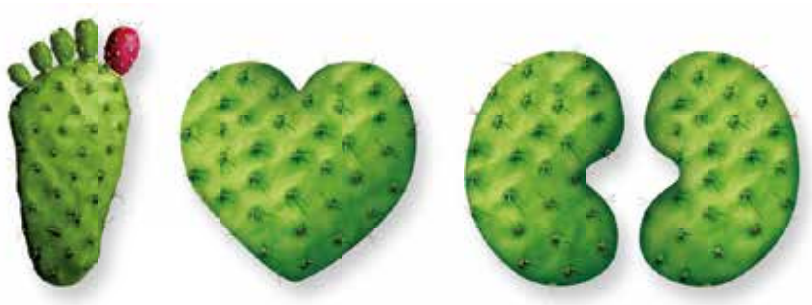
ВАЗОКЛІН-ДАРНИЦЯ. Р.п. № UA/15437/01/01, UA/15437/01/02 від 15.09.2016 р. **Склад:** 1 таблетка містить: аторвастатину кальцію, в перерахуванні на аторвастатин 10 мг або 20 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А05. **Показання.**[5] Запобігання серцево-судинним захворюванням у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, у тому числі у пацієнтів із цукровим діабетом II типу (зменшення ризику виникнення ускладнень). Гіперліпідемія (корігування показників ліпідного обміну). **Протипоказання.** Активне захворювання печінки, яке може включати стійке підвищення рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів цього лікарського засобу. **Побічні реакції.** Назофарингіт, артралгія, діарея, біль у кінцівках, інфекція сечовивідних шляхів, диспепсія, нудота, м'язово-скелетний біль, м'язові спазми, міалгія, безсоння, фаринголарингеальний біль та інші. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.
[5]Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.
*За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні 2016, 2017 www.choice-of-the-year.com.ua

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

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
* Наклад із 15.08.2014 р. і 5000 електронних адрес (дата держреєстрації від 02.01.2012 р.).

Тематичний номер
Виходить 6 разів на рік

Симптоматична гіперурикемія[1*]



Мультисистемне захворювання

Йти до мети. Щодня [2-4]

* 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.[1]

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 М04А А03. ***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 штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

За детальною інформацією звертайтесь 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

Гиперурикемия: связь с сердечно-сосудистой и почечной патологией

На кардиофоруме Всеукраинской антигипертензивной ассоциации, который проходил 7-8 сентября 2018 г. во Львове, о роли гиперурикемии в патогенезе сердечно-сосудистых (СС) и нефрологических заболеваний, а также возможностях их лечения и профилактике путем назначения уратоснижающей терапии рассказал директор Медицинской клиники Брауншвейга (Германия), член Американского общества нефрологов (ASN) и Европейской ассоциации специалистов в области заболеваний почек (ERA), доктор медицины Ян Кильштайн (Jan Kielstein).

Гиперурикемия – повышенное содержание мочевой кислоты (МК) в крови. Это состояние, которое может по-разному заявлять о себе, например, вызывать подагру или формирование тофусов, но чаще протекает скрыто. Его можно сравнить с айсбергом, верхушку которого мы видим, однако значительно большее число случаев остаются вне поля зрения специалистов. Согласно эпидемиологическим исследованиям, гиперурикемией страдают 25,8% мужчин и 15% женщин.

Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания

Гиперурикемия тесно связана с СС-риском. Это было подтверждено в исследовании NHANES, проведенном в США с 1988 по 2002 гг. (n=10956), в котором изучали зависимость между уровнем МК в плазме крови и кардиоваскулярной или общей смертностью. По данным M.C. Odden et al. (2014), результатом стала U-образная кривая, согласно которой наименьшему риску соответствовал уровень МК около 5 мг/дл, а при снижении или повышении данного показателя, соответственно, возрастала вероятность СС-смерти (рис. 1). M.E. Kleber et al. (2015) выявили, что увеличение концентрации МК в плазме на 1 мг/дл повышало риск кардиоваскулярной (относительный риск, ОР 1,77) и внезапной сердечной смерти (ОР 2,41).

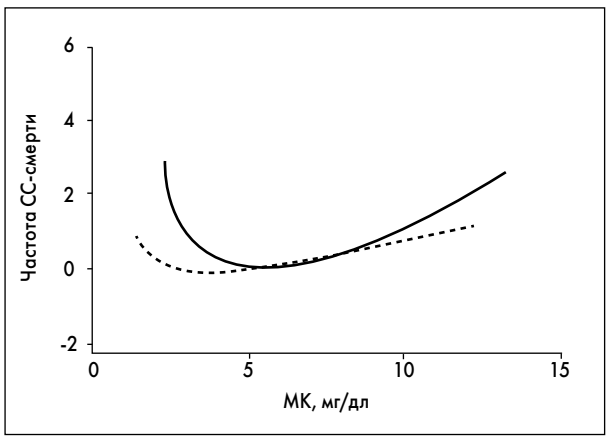


Рис. 1. U-образная зависимость между уровнем МК и СС-смертью у женщин (сплошная линия) и мужчин (пунктирная линия)
Адаптировано по Odden M.C. et al., 2014

Гиперурикемия – прогностический фактор при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и фибрилляции предсердий (ФП). Кроме того, в исследовании при участии 1835 пациентов было показано, что уровень МК является независимым прогностическим показателем смертности у лиц с острой сердечной недостаточностью (СН). Для больных с уровнем МК <6,5 мг/дл четырехлетняя выживаемость составила 62,2%; 6,5-8,3 мг/дл – 61%; 8,3-10,4 мг/дл – 55,1%; ≥10,4 мг/дл – 48,2% (Huang W.-M. et al., 2016). Неблагоприятный прогноз обусловливает целый комплекс факторов, таких как гиперурикемия, СН, нарушение функций почек, а также медикаментозная нагрузка. Важно помнить, что помимо диеты, значительное влияние на уровень сывороточной МК оказывают препараты, в том числе ряд антигипертензивных, гипохолестеринемических, нестероидных противовоспалительных средств. В частности, повышению уровня МК способствует прием некоторых диуретиков, β-блокаторов, ацетилсалициловой кислоты (Borghi C. et al., 2015).

Гиперурикемия и хроническая болезнь почек

Гиперурикемия и подагра тесно связаны с нефрологической дисфункцией, в частности хронической болезнью почек (ХБП). Она входит в топ-10 причин смерти в США (9-е место), однако среди населения отсутствует понимание распространенности и угроз данной патологии. Согласно базе данных по заболеваниям почек в США (USRDS), ХБП на ранних стадиях страдает порядка 15% популяции, что составляет около 30 млн только среди американцев. Еще миллионы людей находятся в группе риска по развитию ХБП.

Осложнения ХБП изучали в исследовании GCKD, в котором наблюдение за 5217 пациентами с ХБП проводилось на протяжении 10 лет. Было обнаружено, что со снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) возрастает риск развития подагры (Jing J. et al., 2015). Она может быть одним из первых проявлений ХБП, поэтому лиц с подагрическими приступами следует обследовать на предмет ХБП.

При ХБП уровень МК в плазме крови может служить прогностическим фактором ряда неблагоприятных исходов. В частности, с ростом данного показателя наблюдается повышение риска необходимости проведения гемодиализа и общей смертности (Tsai C.-W. et al., 2018).

Уратоснижающая терапия: выбираем препарат

В рекомендациях Европейской противоревматической лиги (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR) отмечается, что терапевтическая цель у лиц с гиперурикемией и подагрой – достижение уровня сывороточной МК <6,0 мг/дл. Пациентам с тяжелой подагрой рекомендован целевой показатель МК <5 мг/дл, способствующий растворению кристаллов уратов. Уровень сывороточной МК <3 мг/дл длительное время поддерживать не рекомендуется.

Для достижения целевого уровня МК в качестве первой линии рекомендованы ингибиторы ксантиноксидазы – ключевого фермента, участвующего в образовании МК. Сегодня клиницист выбирает между двумя препаратами – аллопуринолом и фебуксостатом. Чем же они отличаются?

Аллопуринол – аналог пурина, неселективный ингибитор ксантиноксидазы, который в течение многих лет был единственным доступным уратоснижающим препаратом. Он ингибирует только редуцированную форму фермента, что снижает его эффективность, и выводится лишь с мочой, что требует коррекции дозы у пациентов с нарушениями функции почек.

В последние годы на смену аллопуринолу во многих странах пришел препарат фебуксостат (Аденурик). Это селективный ингибитор ксантиноксидазы, который, в отличие от аллопуринола, формирует комплекс с обеими формами ксантиноксидазы – редуцированной и оксидированной, что повышает эффективность препарата. Фебуксостат метаболизируется в печени, выводится с мочой и калом, поэтому нет необходимости корректировать его дозу у лиц пожилого возраста, а также пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести.

Эффективность и переносимость фебуксостата для лечения гиперурикемии у пациентов с/без подагры изучали в метаанализе, в который были включены 10 исследований (Ye P. et al., 2013). Среди больных, получавших фебуксостат, доля достигших целевого уровня сывороточной МК 6 мг/дл была значительно выше, чем в группе плацебо (отношение шансов 235,73) и среди получавших аллопуринол (отношение шансов 3,14). При этом фебуксостат в дозе 40 мг/сут был эффективнее, чем аллопуринол по 100-300 мг/сут. При повышении дозы фебуксостата с 40 до 80 и 120 мг/сут доля пациентов, достигших целевого уровня МК, также увеличилась и составила 50,9, 71,4 и 82% соответственно. Значимых различий в развитии побочных эффектов в группах фебуксостата и аллопуринола отмечено не было.

Влияние уратоснижающих препаратов на сердечно-сосудистую патологию

Ранее прямую связь между гиперурикемий и артериальной гипертензией (АГ) отрицали: считалось, что повышение уровня МК возникает вследствие нарушения функции почек, приема диуретиков и оксидативного стресса, часто имеющих место при АГ. Однако затем гиперурикемию перестали рассматривать как вторичный феномен при АГ. Было установлено, что данное состояние является независимым прогностическим фактором возникновения АГ, в том числе у пациентов без метаболического синдрома. Повышение уровня МК выявлено у 25-60% лиц с эссенциальной АГ и приблизительно у 90% с недавно развившейся АГ. Также следует упомянуть о рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании, в котором принимали участие 30 подростков с впервые диагностированной, ранее нелеченой эссенциальной АГ и уровнем сывороточной МК ≥6 мг/дл. В данной когорте применение уратоснижающего препарата привело к снижению АД (Feig D.J. et al., 2008).

На конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC) в Мюнхене в августе 2018 г. были представлены результаты трехлетнего исследования FREED, в котором изучали эффективность фебуксостата в предупреждении кардиваскулярных, церебральных и ренальных осложнений у лиц с гиперурикемией. Все 1070 пациентов имели более высокий риск развития указанных патологий. Они были рандомизированы в две группы: первая получала фебуксостат, вторая – аллопуринол (100 мг) при повышении уровня МК. Доза фебукостата пошагово возрастала от 10 до 40 мг/сут в случае отсутствия ответа. Фебуксостат снижал риск наступления первичной конечной точки – смерти в результате церебральных, кардиваскулярных или ренальных осложнений либо по другим причинам: ОР составил 0,75.

В то же время при анализе данных почти 100 тыс. пациентов программы Medicare (США) за период 2008-2013 гг. не было найдено значимых различий во влиянии аллопуринола и фебуксостата на СС-риск у пожилых лиц с подагрой. Во внимание принимали инфаркт миокард, инсульт, впервые развившуюся СН, коронарную реваскуляризацию, смерть по всем причинам (Zhang M. et al., 2018).

Окончание на стр. 7

Висока якість препаратів КРКА базується на більш ніж 60-річному досвіді

Великі можливості великого сартану

Вальсакор®

валсартан 80 мг, 160 мг, 320 мг

Вальсакор® Н

валсартан 80 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг,
валсартан 160 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг,
валсартан 320 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг

Вальсакор® HD

валсартан 160 мг/гідрохлортіазид 25 мг,
валсартан 320 мг/гідрохлортіазид 25 мг

Валодіп

амлодипін 5 мг/валсартан 80 мг,
амлодипін 5 мг/валсартан 160 мг,
амлодипін 10 мг/валсартан 160 мг

Вальсакор Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 40 мг або 80 мг або 160 мг або 320 мг валсартану; Вальсакор Н80: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 80 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор Н160: 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор HD160: 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор Н320: 320 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор HD320: 320 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТС С09С А03. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 до 18 років. Артеріальна гіпертензія (таблетки 40 мг). Лікування артеріальної гіпертензії у дітей віком від 6 до 18 років. Постінфарктний стан. Лікування клінічно стабільних пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю або асимптоматичною систолічною дисфункцією лівого шлуночка після нещодавно перенесеного (12 годин – 10 днів) інфаркту міокарда. Серцева недостатність. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск яких відповідно не регулюється монотерапією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; підвищена чутливість до будь-якого сульфонамідного препарату; тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки та холестаз; анурія, порушення функції нирок [кліренс креатині ну <30 мл/хв.], гемодіаліз; рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпокальціємія або симптоматична гіперурикемія, вагітність та період годування груддю. **Побічні реакції.** Зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищена чутливість, включаючи сироваткову реакцію, підвищення калію у сироватці крові, гіпонатріємія, запаморочення, постуральне запаморочення, втрата свідомості, головний біль, безсоння, зниження лібідо, вертимо, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, серцева недостатність, васкуліт, кашель, фарингіт, риніт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусні інфекції, абдомінальний біль, нудота, діарея, підвищення значень печінкової проби, включаючи підвищення білірубіну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж, міалгія, артралгія, ниркова недостатність та порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, підвищення креатиніну у сироватці крові, підвищення азоту сечовини у крові, астенія, підвищена втомлюваність. **Фармакологічні властивості.** Валсартан – це активний, специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II. Він діє селективно на підтип рецепторів АТ1, відповідальних за відомі ефекти ангіотензину II. Валсартан не пригнічує активності АПФ (відомого також як кініназа II), що перетворює ангіотензин I на ангіотензин II та каталізує розпад брадикініну. Антагоністи ангіотензину II не спричинюють кашлю, оскільки не впливають на активність ангіотензинперетворювального ферменту і не посилюють продукцію брадикініну та субстанції Р. Лікування валсартаном пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводило до зниження артеріального тиску, не впливаючи на частоту серцевих скорочень. В комбінації з гідрохлортіазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Валодіп Склад: *Валодіп валсартан* 80мг/*амлодипін 5мг № 28, Валодіп валсартан* 160*мг/амлодипін* 5 мг № 28 *Валодіп валсартан* 160*мг/амлодипін 10 мг №28*, **Лікарська форма:** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати інгібіторів ангіотензину II та блокатори кальцієвих каналів. Код АТХ С09D В01. **Показання.** Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або валсартаном. Рекомендована доза – 1 таблетка на добу (максимально допустимі дози компонентів препарату – 10 мг амлодипіну, 320 мг валсартану). **Побічні реакції :** середня частота периферичного набряку, яку визначали в усьому діапазоні доз, становила 5,1 %. Небажані реакції, що раніше відзначалися при застосуванні одного з компонентів препарату (амлодипіну або валсартану), можуть також виникати і при застосуванні препарату Валодіп, навіть якщо вони не були відмічені у ході проведення клінічних досліджень або в постмаркетинговий період. *Побічні дії, що виникають при застосуванні амлодипіну:* часто – блювання, нечасто – алопеція, порушення ритму роботи кишечнику, диспепсія, диспное, риніт, гастрит, гіперплазія ясен, гінекомастія, гіперглікемія, імпотенція, збільшення частоти сечовипускання, лейкопенія, загальне нездужання, зміни настрою, міалгія, периферична невропатія, панкреатит, гепатит, тромбоцитопенія, васкуліт, ангіоневротичний набряк і мультиформна еритема, безсоння. *Побічні дії, що виникають при застосуванні валсартану* – зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня калію в сироватці крові, підвищення значення печінкових проб, у тому числі концентрації білірубіну в сироватці крові, ниркова недостатність і порушення ниркових функцій, гіпонатріємія, серцева недостатність, підвищення рівня азоту сечовини у крові, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, міалгія, васкуліт, реакції гіперчутливості, у тому числі сироваткова хвороба.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

ТОВ "КРКА УКРАЇНА", вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г, офіс 127, а/с 42, 01015, м. Київ
тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67, e-mail: Info.ua@krka.biz, www.krka.ua

Ukraine, 2016-0026887

KRKA

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

Аспекти вибору між БРА та іАПФ: антигіпертензивна дія, побічні явища, вплив на прогноз

Артеріальна гіпертензія (АГ) – поширена в усьому світі хвороба, ускладнення та наслідки якої супроводжуються високими показниками смертності (NHANES, 2014). Рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018) стверджують, що метою антигіпертензивної терапії є зниження артеріального тиску (АТ) у більшості пацієнтів до <140/90 мм рт. ст., а за умов хорошої переносимості лікування – до 120-129/80 мм рт. ст.

Основні класи антигіпертензивних засобів включають інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), блокатори кальцієвих каналів (БКК), бета-блокатори (ББ) та діуретики.

Обсерваційне дослідження R. Petrella та P. Michailidis (2011) за участю 170 тис. дорослих пацієнтів з АГ продемонструвало, що цільового АТ досягають 28% хворих групи БРА, 27% – іАПФ, 26% – БКК, 21% – ББ та 19% – діуретиків. Порівняння терапії БРА з лікуванням усіма іншими класами антигіпертензивних засобів довело значущу перевагу БРА. У хворих групи БРА відзначалася менша кількість кардіоваскулярних подій, ніж у тих, які приймали іАПФ чи БКК (4,3 проти 7,0 та 11,0% відповідно; p<0,001).

Наукова спільнота світу активно обговорює питання вибору між іАПФ і БРА. На думку професора F. Messerli, зіставна ефективність іАПФ та БРА на тлі меншої кількості побічних явищ за умов застосування останніх вже є достатньою причиною обирати саме БРА. Крім того, більшість базових досліджень іАПФ проведені багато років тому за умов відсутності сучасних засобів вторинної профілактики, зокрема статинів. Тоді було легко забезпечити переваги для хворого шляхом використання інноваційного препарату. Що ж стосується БРА, вони демонструють пріоритет вже на тлі застосування цих профілактичних засобів.

Свого часу державні та страхові програми відшкодовували лише вартість іАПФ, оскільки перші БРА – оригінальні медикаменти – були значно дорожчими і призначалися лише у разі невдачі терапії іАПФ. На сьогодні, коли на фармацевтичному ринку представлені доступні генеричні препарати, позиція надання переваги іАПФ у зв'язку з меншою вартістю необґрунтована (Messerli F.H. et al., 2018).

Загалом, ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) – важлива мішень дії антигіпертензивних засобів.

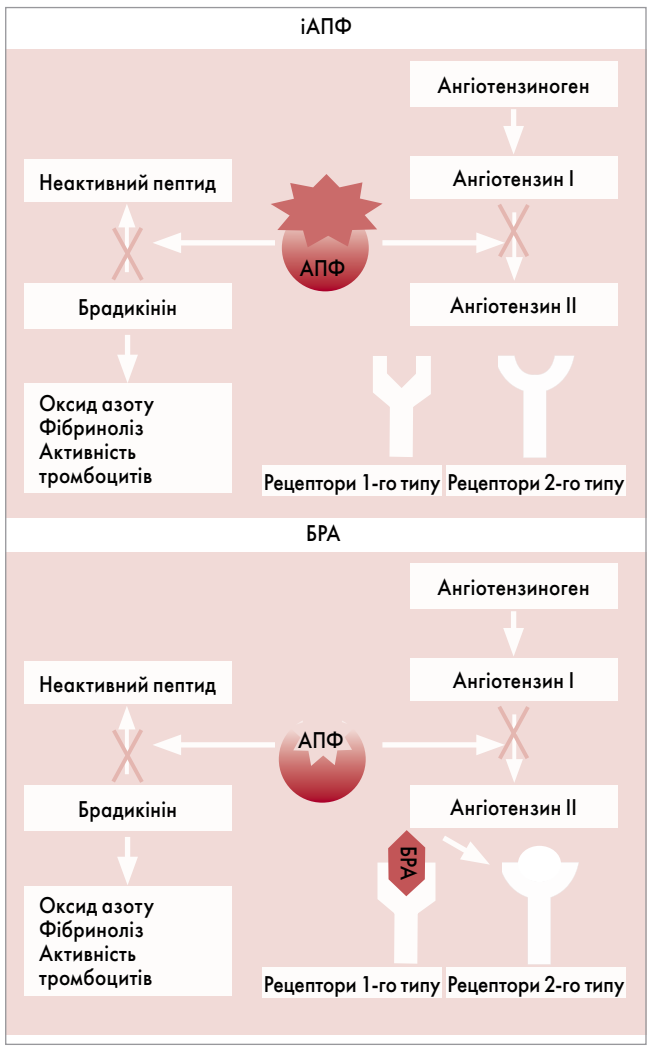


Рис. 1. Механізм дії іАПФ та БРА

На РААС впливають такі медикаменти, як іАПФ, БРА (рис. 1), антагоністи альдостерону та прямі інгібітори реніну. Потреба у регуляції роботи РААС зумовлена дією ангіотензину II на судинну систему, виведенням нирками натрію та води, проліферацією клітин (Brenner G.M., Stevens C.W., 2013). На жаль, гальмування дії ангіотензинперетворювального ферменту за допомогою іАПФ лише частково запобігає утворенню ангіотензину II. Останній активує два типи рецепторів, перший з яких наявний у судинах, мозку, серці, нирках, наднирниках, нервах, тоді як другий переважно виявляється у тканинах плода на етапі внутрішньоутробного розвитку, а в постнатальний період кількість таких рецепторів зменшується (Appel G.B., Appel A.S., 2004). Активація рецепторів 1-го типу спричиняє генералізовану вазоконстрикцію внаслідок скорочення непосмугованих м'язів судин, а також підвищує рівень альдостерону, що призводить до збільшеної реабсорбції натрію у нирках і посилення проліферації клітин артерій та серця (Brenner G.M., Stevens C.W., 2013). Серед інших негативних для серцево-судинної системи ефектів ангіотензину II є сприяння вивільненню катехоламінів з надниркових залоз та нервових закінчень на тлі розвитку гіперактивності симпатичної нервової системи (Weir M.R., Dzau V.J., 1999). Отже, блокада рецепторів ангіотензину II 1-го типу веде до зниження і пре-, і постнавантаження (Brenner G.M., Stevens C.W., 2013). В експериментальних дослідженнях на тваринах показано, що ангіотензин II спричиняє гіпертрофію серця навіть за відсутності підвищення АТ (Brunner H.R., 2001).

БРА характеризуються більшою афінністю до рецепторів ангіотензину II 1-го типу, ніж до таких 2-го типу. Відсутність впливу БРА на рецептори 2-го типу має окреме клінічне значення, оскільки взаємодія ангіотензину II із ними викликає вазодилатацію та забезпечує антипроліферативний ефект (Messerli F.H. et al., 2017). Важливо, що БРА (на відміну від іАПФ) блокують несприятливі впливи ангіотензину II незалежно від способу його утворення: за допомогою ангіотензинперетворювального ферменту чи інших ензимів, наприклад кардіальної хімази (Israili Z.H., 2000; Miura S. et al., 2011).

БРА використовуються у клінічних умовах з 1995 р. і за цей час зарекомендували себе як дієві антигіпертензивні агенти з відмінним профілем переносимості (рис. 2). Сполучення БРА з тіазидними діуретиками та БКК дигідропіридинового ряду забезпечує додаткове зниження АТ без збільшення кількості побічних ефектів. Крім того, БРА продемонстрували сприятливий вплив на захворюваність та смертність за умов серцевої недостатності (СН) та хронічної хвороби нирок (ХХН), особливо при супутньому цукровому діабеті 2-го типу

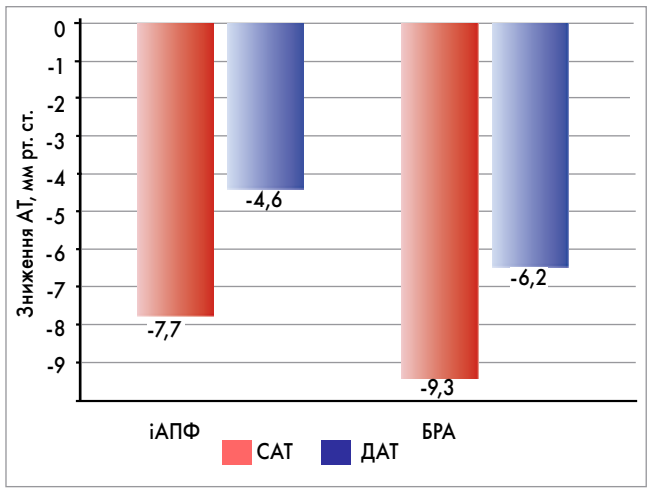


Рис. 2. Різниця в антигіпертензивній ефективності між іАПФ/БРА та плацебо за офісним тиском при вживанні в субмаксимальних та максимальних дозах

Адаптовано за Musini V.M. et al., 2008; Heran B.M. et al., 2008

(Sipahi I. et al., 2010; Bangalore S. et al., 2011; Pasternak B. et al., 2011). Антигіпертензивні властивості БРА переважно опосередковані зниженням периферійного опору судин (Israili Z.H., 2000).

Метааналіз I.L. Vega (2015), до складу якого входило 11 007 осіб з АГ, виявив однакову ефективність іАПФ та БРА у зниженні загальної та кардіоваскулярної смертності, а також сумарної кількості кардіоваскулярних подій. Однак число випадків припинення участі в дослідженні у зв'язку з небажаними ефектами було вищим у групі іАПФ. Найпоширенішим ефектом виявився сухий кашель, що становив 43% усіх побічних дій серед пацієнтів, які приймали іАПФ, та близько 4% у групі БРА. Серед інших побічних явищ іАПФ, які змусили хворих припинити лікування, були тріпотіння передсердь, набряки, висипання, зростання рівня креатиніну.

Монотерапія БРА є більш ефективною та безпечною у контролі АТ та зниженні смертності у пацієнтів із ХХН 5-ї стадії, ніж прийом лише іАПФ чи комбінації цих двох класів препаратів. C.C. Lin et al. (2017) залучили до участі в дослідженні 14 117 пацієнтів із ХХН на стадії предіалізу. Було встановлено, що застосування іАПФ асоціювалося з вищою смертністю, ніж БРА, у всіх хворих на ХХН – відношення ризиків (ВР) 1,17; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,07-1,27; p=0,03) та окремо в підгрупі осіб із цукровим діабетом (ВР 1,32; 95% ДІ 1,18-1,48; p=0,03). Ці результати підтверджують висновки K.E. Chan et al. (2011), які порівнювали вплив БРА, іАПФ та подвійної блокади РААС на кардіоваскулярну смертність у 9300 пацієнтів, що підлягали гемодіалізу. Після стандартизації за факторами ризику в групі іАПФ відзначався на 27% вищий відносний ризик кардіоваскулярної смерті, ніж при прийомі БРА.

Упродовж >20 років використання БРА продемонструвало відмінний профіль безпеки як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з іншими антигіпертензивними засобами. У переважній кількості досліджень переносимість БРА відповідає такій плацебо, тоді як іАПФ асоційовані зі збільшенням імовірності появи кашлю у 2-3 рази порівняно із плацебо (Visser L.E. et al., 1995; Caldeira D. et al., 2012). У метааналізі 11 контрольованих випробувань частота припинення лікування серед пацієнтів, які приймали БРА, відповідала аналогічному показнику в групі плацебо: ВР 0,99; 95% ДІ 0,84-1,17 (Caldeira D. et al., 2012). Отже, БРА є класом антигіпертензивних препаратів із найкращою переносимістю, що веде до збільшення прихильності до лікування. Оскільки БРА являють собою найновіший клас антигіпертензивних засобів, синтезований у 1990-х рр., їм властиві довші періоди напіврозпаду, більша потужність та триваліша дія (Abraham H.M.A. et al., 2015). Результати порівняння ефективності й безпеки БРА та іАПФ відображені на рисунку 3.

У США та Європі схвалено до використання 8 БРА різної хімічної структури (валсартан, кандесартан, олмесартан, ірбесартан, лосартан, азилсартан, епросартан, телмісартан). Валсартан призначається 1 раз на добу в стартовій дозі 80-160 мг/добу, а максимальна сягає 320 мг/добу. Крім АГ, валсартан показаний у лікуванні СН II-IV функціональних класів (ФК) за NYHA для зниження кардіоваскулярної смертності у клінічно стабільних пацієнтів із лівошлуночковою СН чи дисфункцією після інфаркту міокарда (Abraham H.M.A. et al., 2015).

Серед антигіпертензивних засобів на фармацевтичному ринку України наявні класичний, відмінно вивчений БРА валсартан під назвою Вальсакор (КРКА, Словенія) та комбінації валсартану з амлодипіном (Валодип) і гідрохлортіазидом (Вальсакор Н) – обидва препарати виробництва компанії КРКА (Словенія).

Крім вираженого антигіпертензивного впливу, валсартан здатний зменшувати внутрішньоклубочкову гіпертензію в осіб із діабетичною нефропатією. У дослідженні MARVAL, де порівнювали антипротеїнуричні ефекти валсартану та амлодипіну, встановлено, що рівень екскреції альбуміну з сечею через 24 тижні лікування валсартаном у дозі 80 мг/добу зменшився до 56% вихідного

Закінчення на наступній стор.

Початок на попередній стор.

рівня, а у групі амлодипіну по 5 мг/добу становив 92% стартових показників. Нормоальбумінурії вдалося досягти 29,9% хворим групи валсартану і 14,5% – амлодипіну (p<0,001) (Viberti G., Wheeldon N.M., 2002).

Блокада ефектів ангіотензину є важливою терапевтичною стратегією за умов СН. Дослідження Val-HeFT продемонструвало, що в пацієнтів із СН II-IV ФК за NYHA, які приймали валсартан, спостерігалися достовірно менші захворюваність і смертність, оцінені за такими станами, як зупинка серця з успішною реанімацією, госпіталізацією із приводу СН чи потреба у введенні внутрішньовенних інотропних або вазодилатуючих засобів (ВР 0,87; 97,5% ДІ 0,77-0,97; p=0,009), ніж у групі плацебо. Прийом валсартану також асоціювався зі зменшенням ступеня СН за NYHA, зростанням фракції викиду та покращенням якості життя (p<0,01) (Cohn J.N., Tognoni G., 2001).

Нові рекомендації з лікування АГ вказують, що загалом стартова терапія повинна являти собою комбінацію двох засобів. Перевагу слід надавати сполученню іАПФ/БРА з тіазидним діуретиком (Вальсакор Н) або БКК (Валодип). Безсумнівно, доцільно застосовувати фіксовані комбінації, оскільки вони дозволяють полегшити режим прийому медикаментів, покращуючи прихильність до лікування. Призначення діуретиків веде до активації РААС, але БРА протидіють цьому, дозволяючи пацієнту отримати максимальні переваги від індукованого діуретиками зменшення кількості натрію. Ця взаємодоповнююча синергетична дія покращує переносимість, оскільки дозволяє знизити призначувані дози окремих компонентів комбінації (Waebucer B., 2003). БРА також мінімізують несприятливі метаболічні ефекти, асоційовані з прийомом діуретиків, зокрема гіпокаліємію, гіперурикемію, порушення толерантності до глюкози (Sica D.A. et al., 2011).

Високоефективною комбінацією з відмінною переносимістю є також комбінація валсартану з амлодипіном. БКК дигідропіридинового ряду здатні спричиняти периферійні набряки через збільшення капілярного гідростатичного тиску внаслідок артеріальної вазодилатації. БРА нормалізують капілярний гідростатичний тиск шляхом покращення венозного повернення до серця, у такий спосіб протидіючи цьому побічному ефекту, який часто розвивається на тлі прийому амлодипіну (Fogari R. et al., 2007). Рандомізовані контрольовані дослідження довели, що додавання амлодипіну до БРА супроводжується більш вираженим зниженням АТ, ніж прийом монотерапії в аналогічних дозах. Отже, здебільшого пацієнтам вдається досягти цільового АТ на тлі зіставної кількості побічних явищ (Chrysant S.G. et al., 2008; Philipp T. et al., 2007; Flack J.M. et al.,2009; Neutel J.M. et al., 2012).

Профіль безпеки комбінації валсартану з гідрохлортіазидом відповідає показникам монотерапії (Calhoun D.A. et al., 2008), а сумісний прийом валсартану та амлодипіну супроводжується меншою частотою периферійних набряків, ніж монотерапія амлодипіном (Philipp T. et al., 2007).

Отже, для контролю АГ відповідно до сучасних рекомендацій потрібно обирати ефективний та безпечний засіб першої лінії терапії – Вальсакор (КРКА, Словенія) або фіксовану комбінацію БРА з БКК чи гідрохлортіазидом (Валодип, Вальсакор Н, КРКА, Словенія). Поєднання європейської якості та доступної вартості цих генеричних препаратів дозволяє їм утримувати лідерські позиції серед антигіпертензивних засобів.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

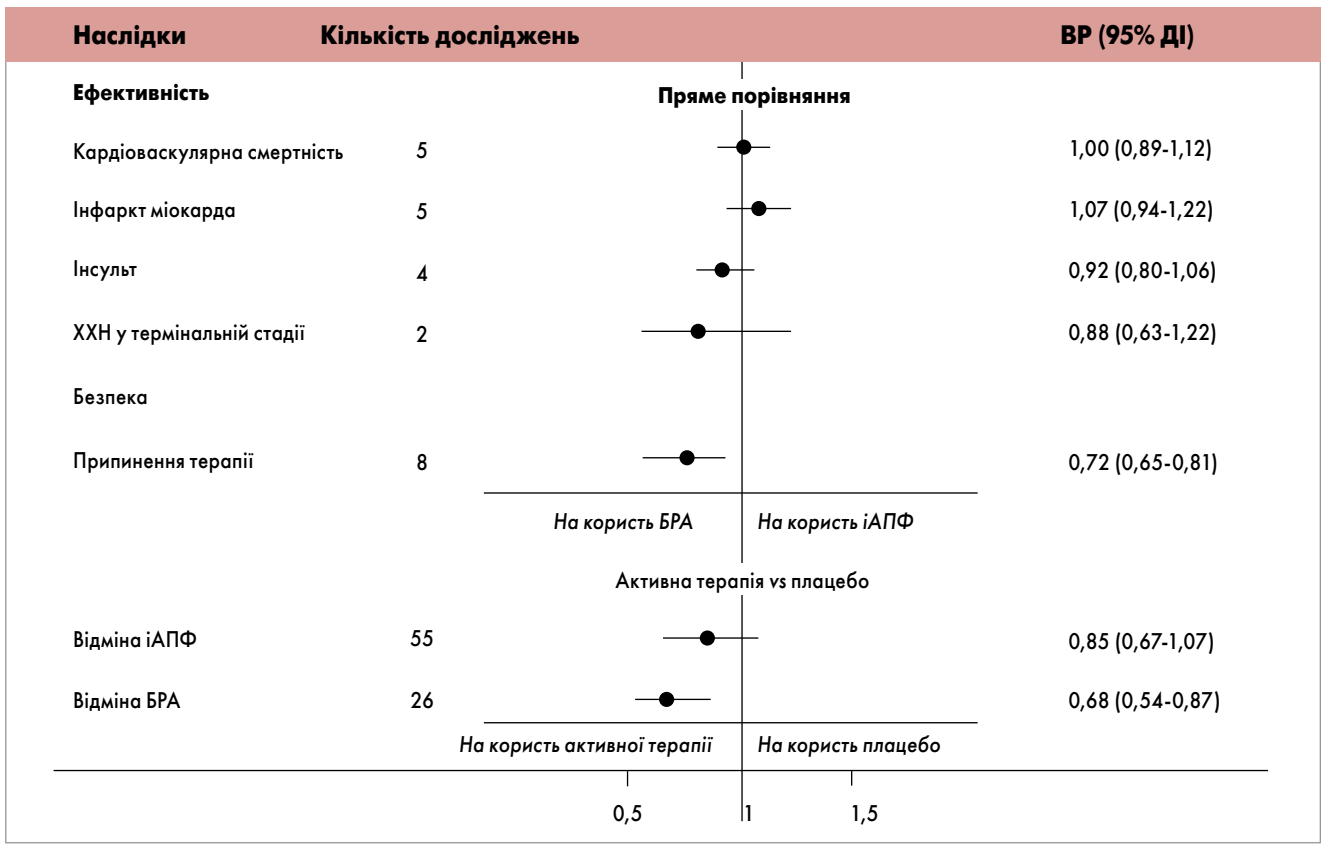


Рис. 3. Ефективність і безпека іАПФ і БРА у прямому порівнянні та із плацебо

Адаптовано за Messerli F.H. et al., 2018

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА
На нашому сайті
www.health-ua.com
повна версія всіх номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери

Гиперурикемия: связь с сердечно-сосудистой и почечной патологией

Начало на стр. 3

Следует также упомянуть рандомизированное исследование LEAF-CHF, которое проводится в настоящее время. В нем принимают участие 200 пациентов из Японии с ХСН и гиперурикемией. Контрольная группа не получает уратоснижающих препаратов, тогда как экспериментальная – фебуксостат исходно по 10 мг/сут, а затем каждые 4 недели доза пошагово возрастает до 20, 40, 60 мг/сут, если уровень МК не снижается <2 мг/дл. Цель исследования – установить, может ли фебуксостат улучшить клинические исходы у лиц с ХСН и гиперурикемией в сравнении с традиционным лечением (Yokota T. et al., 2018).

Уратоснижающая терапия при заболеваниях почек

На сегодняшний день имеется множество данных, подтверждающих роль гиперурикемии в прогрессировании ХБП, а также ренопротекторное действие ингибиторов ксантиноксидазы у пациентов с гиперурикемией (Kung D.H. et al., 2002). Механизмы влияния данного состояния на кровеносные сосуды и органы, богатые сосудами, в частности почки, представлены на рисунке 2.

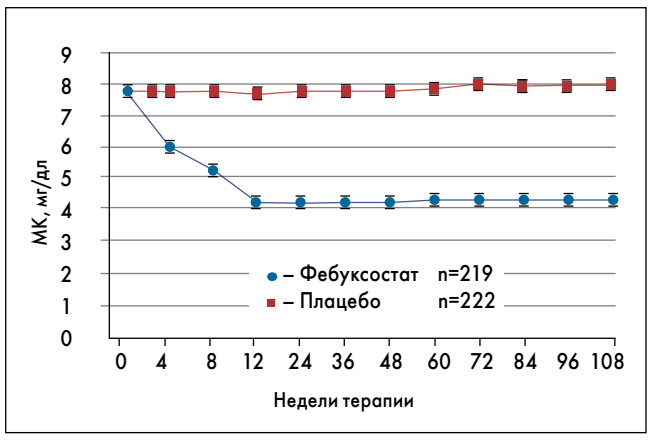


Рис. 3. Влияние терапии фебуксостатом на уровень сывороточной МК у пациентов с ХБП на стадии 3 и бессимптомной гиперурикемией
Адаптировано по Kimura K. et al., 2018

Метаанализ 16 исследований, охватывающих 1211 пациентов с ХБП, показал, что уратоснижающая терапия уменьшает на 55% ОР развития почечной недостаточности и на 60% – риск СС-событий, хотя не оказывает значимого влияния на общую смертность. Медикаментозное снижение уровня МК также замедляет темпы ухудшения показателей СКФ, протеинурии и альбуминурии (Su X. et al., 2017).

Для пациентов с почечной дисфункцией легкой и средней степени тяжести оптимальным уратоснижающим средством является фебуксостат. Так, при использовании препарата у пациентов с ХБП на стадии 3 и 4, а также бессимптомной гиперурикемией в течение 6 месяцев удалось добиться замедления темпов снижения СКФ в сравнении с плацебо (Sircar D. et al., 2015). В исследовании A. Yamaguchi et al. (2017) терапия фебуксостатом также эффективно контролировала уровень МК у больных на любой стадии ХБП (n=232). При этом у пациентов, у которых получилось достичь целевого уровня МК <6,0 мг/дл, препарат обеспечивал ренопротекторный эффект – способствовал повышению значений СКФ.

В августе 2018 г. были опубликованы результаты нового исследования, в котором также изучался эффект фебуксостата у лиц с ХБП на стадии 3 и бессимптомной гиперурикемией (Kimura K. et al., 2018). В рамках наблюдения 443 пациента были рандомизированы в две группы: первая получала фебуксостат, вторая – плацебо. Препарат использовали в нагрузочной дозе 10 мг/сут на 1-4-й неделе, 20 мг/сут – 5-7-й неделе и в поддерживающей 40 мг/сут – 8-18-й неделе исследования. Уровень МК у больных, получавших фебуксостат, снижался и достиг плато (4 мг/дл) на 12-й неделе (рис. 3).

Следует отметить, что при приеме аллопуринола подобного эффекта можно было бы добиться лишь при дозе 300 мг/сут, которая не может быть назначена больному ХБП. Кроме того, в исследовании частота развития подагры в группе фебуксостата была значительно ниже (0,91%), чем в контрольной (5,86%). Особых различий в изменениях СКФ у пациентов обеих групп не отмечено. Однако, как показали K. Kimura et al. (2018), явное ренопротекторное действие фебуксостата в сравнении с плацебо выявлено при анализе подгрупп, а именно для лиц без протеинурии и тех, у кого сывороточный уровень креатинина был ниже медианного (рис. 4). Для этих подгрупп пациентов назначение фебуксостата имело очевидные преимущества.

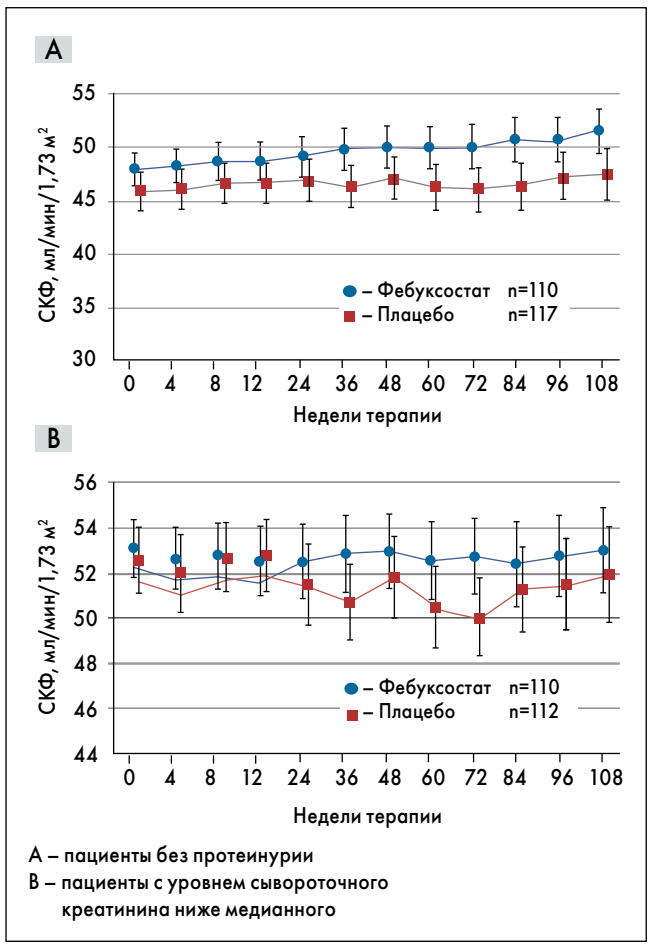


Рис. 4. Влияние терапии фебуксостатом на СКФ у пациентов с ХБП на стадии 3 и бессимптомной гиперурикемией
Адаптировано по Kimura K. et al., 2018

В упомянутом выше исследовании FREED в качестве вторичной конечной точки рассматривали не только смерть, но и ряд кардиоваскулярных и нефрологических заболеваний. Важно отметить, что в обеих группах пациентов чаще всего наблюдались поражения почек, и, что важно, именно для данной патологии фебуксостат показал наибольшее снижение риска развития: ОР составил 0,745.

В заключение следует отметить, что определение уровня МК сыворотки может быть рекомендовано всем пациентам с АГ, ХСН и другими СС-заболеваниями. Назначение фебуксостата лицам с гиперурикемией обеспечит не только эффективное снижение уровня МК, но также ренопротекторное и вазопротекторное действие.

У фебуксостата также очевидны преимущества, которые касаются удобства применения: препарат принимают 1 раз в сутки. Кроме того, одновременное использование фебуксостата, в частности, с нестероидными противовоспалительными средствами, гипотиазидом и варфарином не требует коррекции дозы. Это важный аспект, поскольку у пациентов с гиперурикемией часто присутствует коморбидная патология, требующая соответствующего лечения.

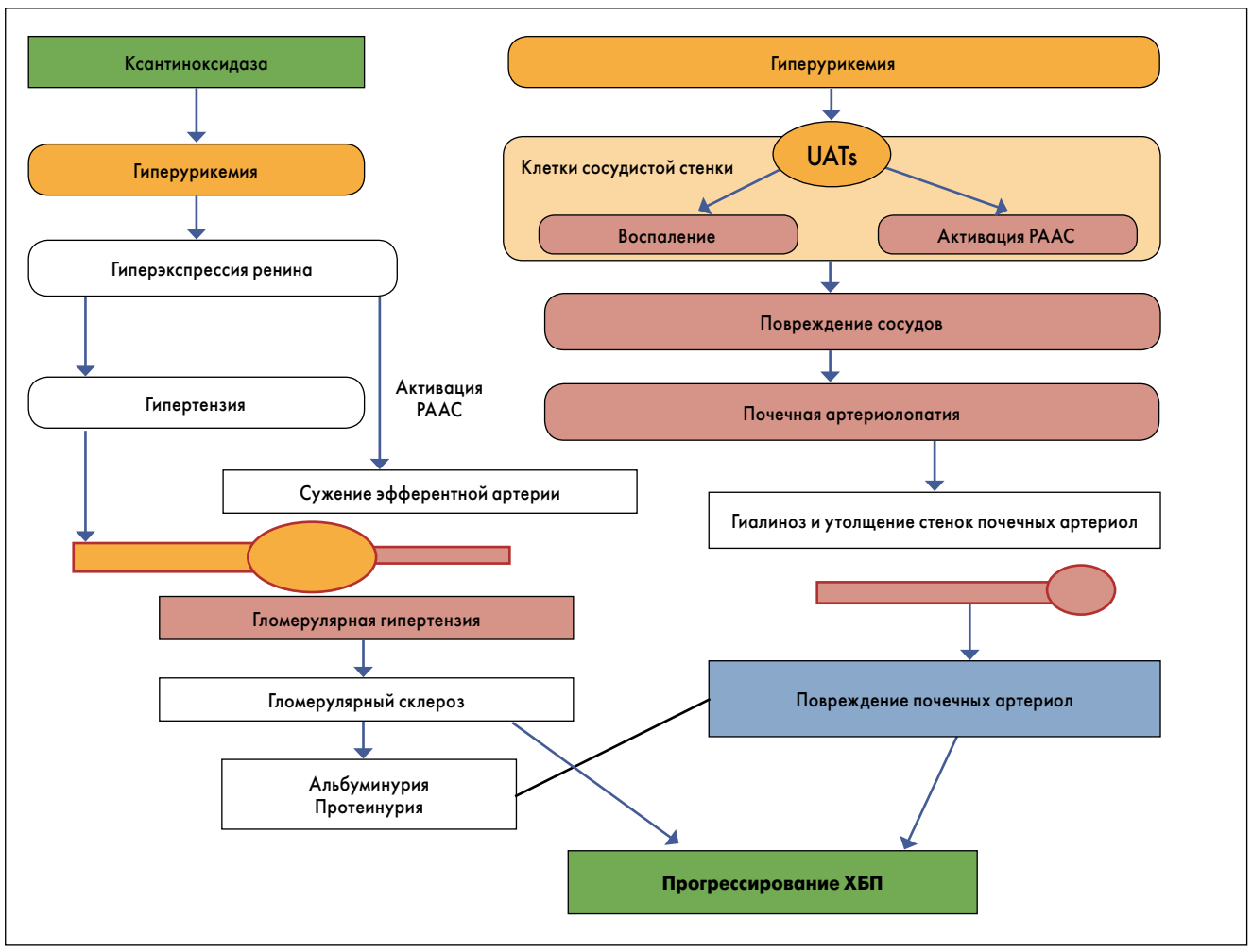


Рис. 2. Механизм поражения почек при гиперурикемии
Примечание: РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Справка ЗУ

В Украине и Европе фебуксостат выпускается под торговой маркой Аденурік®, разработанной компанией «Берлин-Хеми/А. Менарини Украина ГмбХ» для коррекции хронической гиперурикемии при состояниях, которые сопровождаются отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в том числе в анамнезе).

Подготовила ***Татьяна Ткаченко***

Кливас

acino Switzerland

Розувастатин 10 мг, 20 мг

- **снижает уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности более эффективно, в сравнении с аторвастатином[1*]**
- **терапевтический эффект уже с первой недели[2]**
- **доступнее благодаря социальной программе[3]**

1. Jones P.H. et al. Am J Cardiol. 2003; 92: 152-160; Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial).
* В равных дозах.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата КЛИВАС.
3. Социальная программа — возможность приобретения упаковок №10 и №20 по специальной цене в рамках акций, проводимых совместно с дистрибьюторами ООО «Фарма Старт».

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата КЛИВАС. Состав. 1 таблетка содержит розувастатина кальция 10,4 мг или 20,8 мг (в пересчете на розувастатин 10 мг или 20 мг). **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Код АТХ С10АА07. **Фармакологические свойства.** Розувастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина. Розувастатин снижает уровень холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов (ТГ), увеличивает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). **Показания.** Лечение гиперхолестеринемии. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений. Лечение атеросклероза. **Побочные реакции (действия).** Обычно слабые и преходящие. Головная боль, головокружение, запор, тошнота, боль в животе, миалгия, астения. **Категория отпуска.** По рецепту. Р.С. №UA/12971/01/01, №UA/12971/01/02. **Производитель:** ООО «Фарма Старт», Украина, 03124, г. Киев, бульвар И. Лепсе, 8. ООО «Фарма Старт» входит в группу компаний ACINO (Швейцария). Полная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

CLIV-PIM-072017-010

ООО «Фарма Старт» | бульвар Ивана Лепсе, 8 | Киев | 03124 | Украина
Компания Acino Group, Швейцария | Телефон: +38 044 281 2333
www.acino-pharma.com

ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Аспекти вибору між БРА та іАПФ: антигіпертензивна дія, побічні явища, вплив на прогноз 5-6

Гиперурикемия: связь с сердечно-сосудистой и почечной патологией 7

Изменение парадигмы лечения сердечной недостаточности: миф или реальность 13-14

Доступность кардиометаболической терапии как фактор успеха в контроле над стенокардией 17

Возможности оптимизации медикаментозной терапии атеросклероза 20

Антикоагулянтная терапия при неклапанной ФП: взгляд сквозь призму коморбидных состояний 22-23

Хроническая сердечная недостаточность: можем ли мы улучшить прогноз? 27

Склеродермічний нирковий криз: клініко-діагностичні акценти

Головач І.Ю., Єгудіна Є.Д. 33-35

Застосування β-адреноблокаторів при хронічній серцевій недостатності. Місце бісопрололу

Міщенко Л.А., Купчинська О.Г., Безродний В.Б. 37

Клинический случай в кардиологии: фокус на сердечную недостаточность

Князькова И.И. 38

Прогностическое значение нарушений обмена мочевой кислоты и полиморфизм генов у пациентов с артериальной гипертензией

Кепурко Т.Л., Снежицкий В.А. 40-41

Корвитин: обзор клинической ситуации 43

Роль и место амиодарона в лечении сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма: когда нет альтернативы 48

РЕВМАТОЛОГІЯ

Солу-Медрол – ін'єкційний препарат для ефективної та безпечної терапії при ревматоїдних захворюваннях 15

Биосимиляр инфликсимаба Фламмэгис: перспектива использования в ревматологии

Гнилорыбов А.М. 19

Місце хондропротекторів у сучасній ревматології

Сміян С.І., Рекалов Д.Г., Тер-Вартаньян С.Х. 28-29

КАРДІОХІРУРГІЯ

Багатосудинне аортокоронарне шунтування з міні-доступу через передню ліву торакотомію: як розвивається нова методика повної реваскуляризації міокарда

Бабляк О.Д. 21

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Кардіоонкологія – новий напрямок в Україні: принципи мультидисциплінарного підходу

Кожухов С.М. 24-25

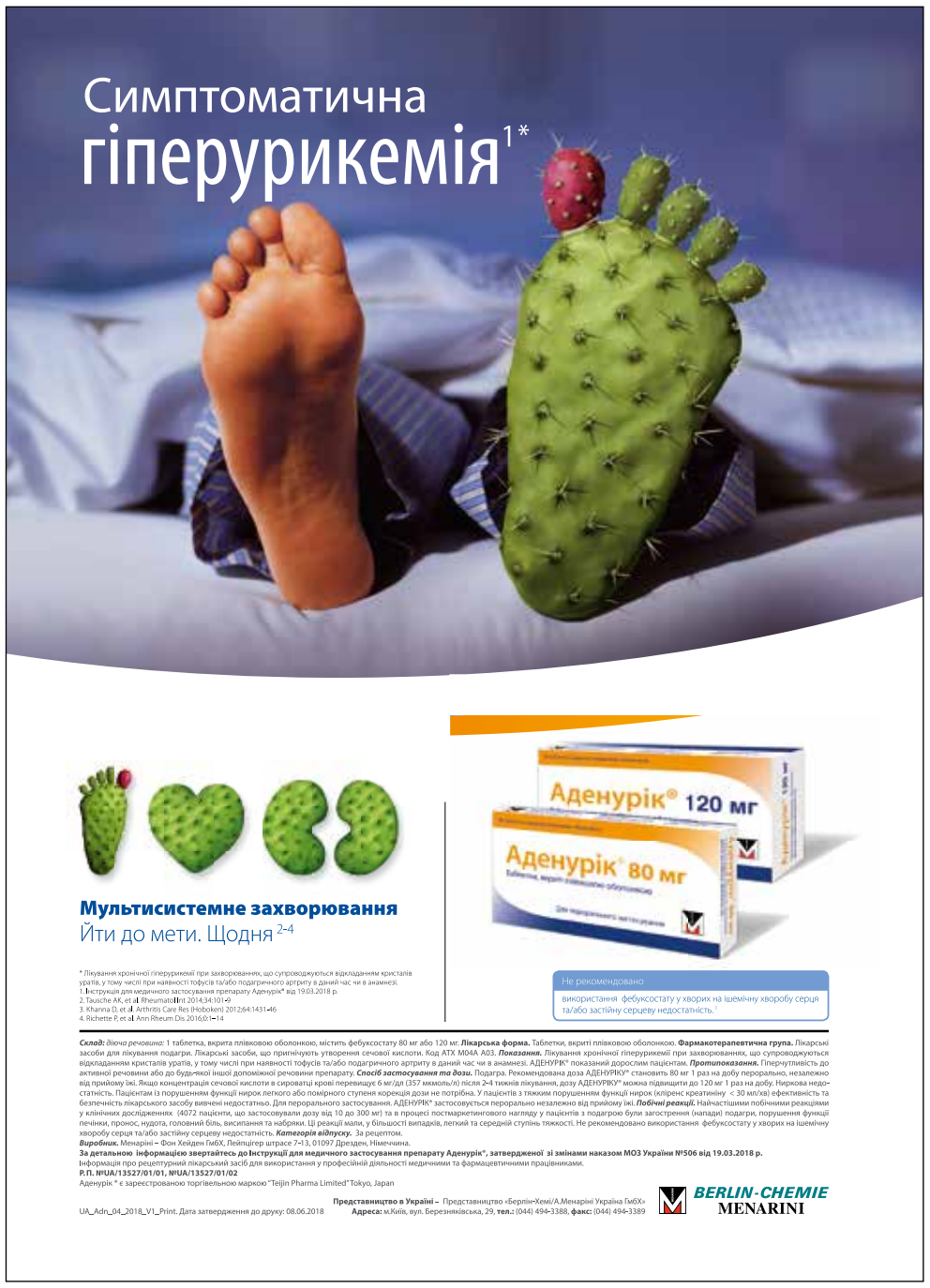
Неспецифічний аортоартеріїт (хвороба Такаясу) і серцево-судинна система

Мостбауер Г.В., Джус М.Б. 30-32

Нейрогуморальные маркеры кардиоваскулярного риска у лиц с синдромом обструктивного апноэ во сне 44-45

Коморбидность хронической ишемической болезни сердца и тревожно-депрессивных расстройств

Мацкевич С.А., Бельская М.И. 46-47



Takeda

Виробляється в Німеччині[3]

КАРДіОМАГНіЛ

Маленькі сердечка для великих сердець

- Профілактика тромбоутворення[1]
- Зниження ризику розвитку інфаркту міокарда[2]

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. АТХ B01A C06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є аналгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегатним 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 АСК, інших саліцилатів або до будь-якого компонента препарату, астма, спричинена застосуванням саліцилатів або НПЗП в анамнезі, гострі пептичні 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, закладання 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.** Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. 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. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кардіомагніл. 2. Seshasai S.R. et al. Arch Intern Med. 2012 Feb 13;172(3):209–16. 3. Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб UA/10141/01/01 від 15.01.2015 № 11.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

UA/MAGNH/0918/0053

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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; 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**

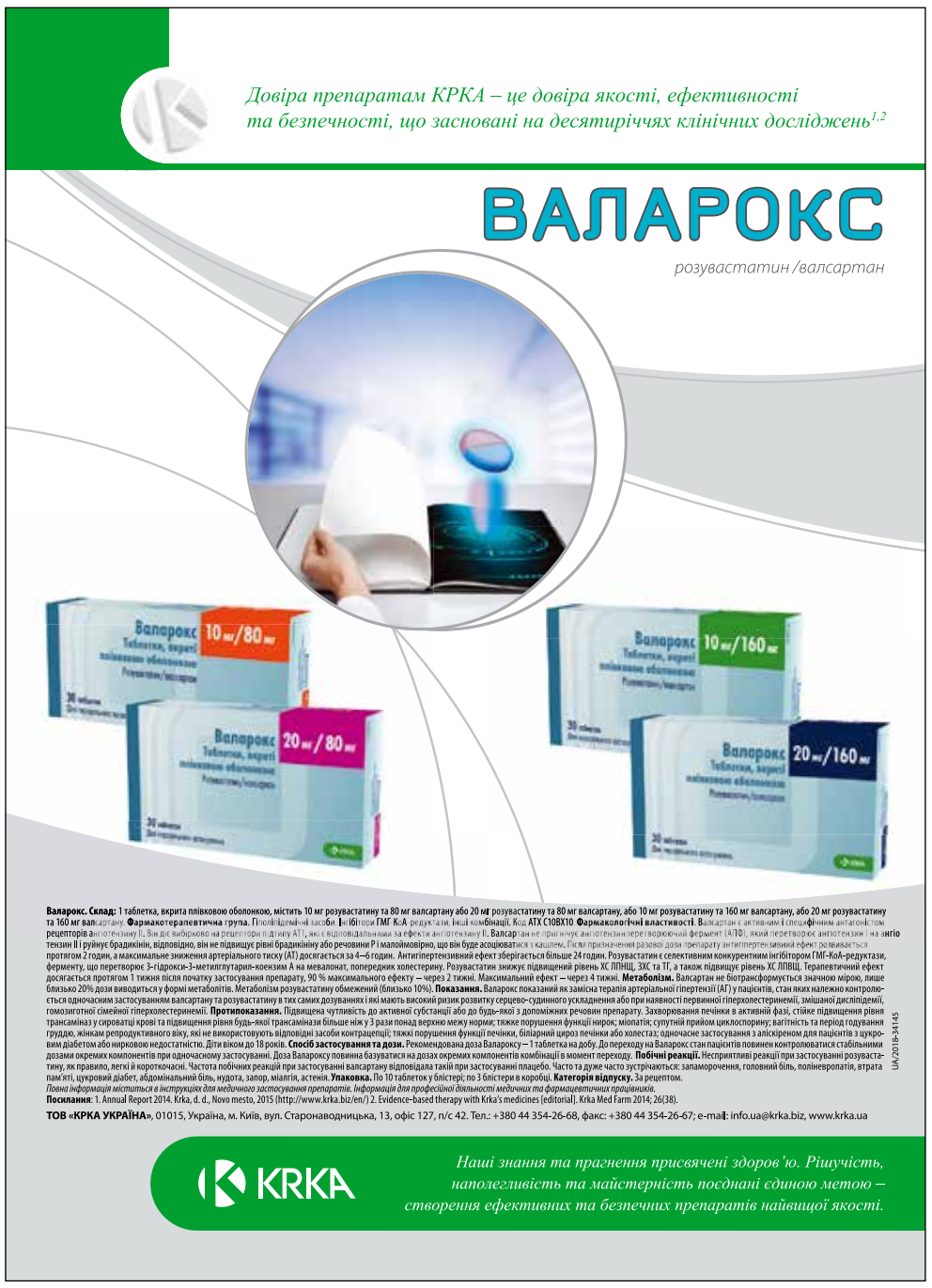
Газету віддруковано у типографії «Аванпост-Прим», м. Київ, вул. Сурікова, 3.
Підписано до друку 26.11.2018 р.
Наклад **15 000** прим.
Свідоцтво КВ № 14866-3837Р від 15.01.2009 р.

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 «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Юридично підтверджений наклад.



ЮПЕРІО дозволяє пацієнтам бути вдома, жити довше та почуватися краще[1, 2]

ЮПЕРІО — перший представник інноваційного класу БАРН[3, 4], який змінив підходи до лікування ХСНзФВ завдяки:

- **20%** зниженню ризику СС смерті або першої госпіталізації від ХСН vs еналаприлом[5]
- **21%** зниженню ризику першої госпіталізації від ХСН vs еналаприлом[5]
- **20%** зниженню ризику СС смерті vs еналаприлом[5]

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ЮПЕРІО

Важлива примітка: перед призначенням ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою містять сакубітрил і валсартан (у вигляді комплексу натрієвої солі сакубітрилу і валсартану):

1 таблетка 50 мг містить: 24,3 мг сакубітрилу і 25,7 мг валсартану;

1 таблетка 100 мг містить: 48,6 мг сакубітрилу і 51,4 мг валсартану;

1 таблетка 200 мг містить: 97,2 мг сакубітрилу і 102,8 мг валсартану.

Показання.

Лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Протипоказання:

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, одночасне застосування з інгібіторами АПФ. Юперіо можна приймати, якщо з моменту відміни інгібітора АПФ минуло не менше 36 годин. Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку при застосуванні інгібіторів АПФ або БРА, спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк. Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або пацієнтам з порушенням функції нирок (рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2). Порушення функції печінки тяжкого ступеня, біліарний цироз і холестаз. Другий і третій триместр вагітності.

Дозування: початкова доза Юперіо — по 1 таблетці 100 мг 2 рази на добу. Дозу потрібно збільшити вдвічі через 2–4 тижні прийому таким чином, щоб доза становила одну таблетку 200 мг два рази на добу за умови доброї переносимості пацієнтом.

Особливі групи пацієнтів: для пацієнтів з помірним порушенням функції нирок рекомендується початкова доза 50 мг два рази на добу (рШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м^2). Пацієнти з помірним порушенням функції печінки (клас В за класифікацією Чайлда–П'ю) або з показниками АСТ/АЛТ, в два рази вищими верхньої межі норми Юперіо рекомендований у початковій дозі 50 мг 2 рази на добу. Пацієнтам літнього віку дозування визначають з урахуванням функції нирок.

Вагітність і годування груддю: застосування протипоказане у другому і третьому триместрі вагітності, не рекомендований до застосування під час першого триместру вагітності та під час годування груддю.

Небажані явища: дуже часто (≥ 1/10) гіперкаліємія, порушення функції нирок. Часто (≥1/100 до <1/10) анемія, гіпокаліємія, гіпоглікемія, запаморочення, головний біль, непритомність (синкопе), вертиго, ортостатична гіпотензія, кашель, діарея, нудота, гастрит ниркова недостатність, стомлюваність, астенія. Нечасто (≥ 1/1 000 – < 1/100) гіперчутливість, постуральне запаморочення, свербіж, висип, ангіоневротичний набряк*.

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 11.05.2018 № 908.

Реєстраційне посвідчення № UA/16691/01/01;UA/16691/01/02; UA/16691/01/03.

ID code 1013269/ UPR /08/18/1

БАРН — блокатори ангіотензинових рецепторів першого типу і неприлізину; ХСНзФВ — хронична серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; ХСН — хронична серцева недостатність; СС — серцево-судинних; vs — в порівнянні.

Література: 1. McMurray JJV et al. Eur Heart J. 2012;33(14):1787-1847. **2.** Maggioni AP et al, Eur J Heart Fail. 2013;15(7):808-817. **3.** Vardeny O, et al. JACC Heart Fail. 2014;2(6):663-670. **4.** Інструкція з медичного застосування препарату Юперіо: наказ МОЗ України № 908 від 11.05.2018, Р. П.: № UA/16691/01/01, № UA/16691/01/02, № UA/16691/01/03. **5.** McMurray JJV et al.. NEJM. 2014; 371(11):993-1004.

Дана інформація призначена для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Дана інформація може бути передана особисто зареєстрованим/ ідентифікованим спеціалістам сфери охорони здоров'я шляхом розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також шляхом розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Розповсюдження даної інформації будь-якими іншими способами, які надають доступ до неї невизначеному колу осіб, забороняється.

Юперіо
сакубітріл/валсартан

NOVARTIS

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні.
Адреса: 04073, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г);
Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

ЧИМ РАНІШЕ, ТИМ КРАЩЕ

Изменение парадигмы лечения сердечной недостаточности: миф или реальность

По материалам XIX Национального конгресса кардиологов Украины (26-28 сентября 2018 года, г. Киев)

26-28 сентября состоялся XIX Национальный конгресс кардиологов. Врачи из разных регионов Украины собрались в Киеве, чтобы послушать лекции известных отечественных и зарубежных специалистов в области кардиологии, принять участие в обсуждениях и мастер-классах, обменяться опытом.

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины остается хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в связи с ее широкой распространенностью, злокачественным течением и неблагоприятным исходом. Этой тематике был посвящен семинар, в рамках которого свои доклады представили **профессор, сотрудник Центра кардиологии и ангиологии больницы Вильнюсского университета «Сантаришские клиники» Е. Челюткйене и д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины А.Н. Пархоменко.**

В рамках заседания аудитория смогла ознакомиться с опытом применения нового в Украине препарата Юперио (сакубитрил/валсартан), о котором впервые было заявлено на Европейском съезде кардиологов в Барселоне четыре года назад. Тогда же были представлены ошеломляющие результаты исследования PARADIGM-HF, благодаря которым его смогли завершить раньше срока. Достоверные доказательства, полученные в ходе клинического испытания, позволили сделать вывод, что новый препарат сакубитрил/валсартан значительно улучшает прогноз пациентов с СН.

Представляя данные исследования PARADIGM-HF, профессор Е. Челюткйене поделилась с коллегами некоторыми теоретическими аспектами нового терапевтического подхода. На сегодняшний день большинство врачей используют алгоритм лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), рекомендованный Европейским обществом кардиологов (ESC) в 2016 г. (рис. 1). Данный алгоритм можно разделить на две части. Первая – это классическая нейрогуморальная тройная блокада, включающая β-блокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР). Данная схема всем знакома и рутинно применяется в лечении СН. Вторая часть, на которой акцентировала внимание лектор, кроме применения ивабрадина и кардиоресинхронизирующей терапии, включает новый интереснейший препарат, а именно блокатор рецепторов ангиотензина (БРА), ингибитор неприлизина сакубитрил/валсартан (Юперио).

Докладчик подробнее остановилась на некоторых моментах механизма действия Юперио. Для этого необходимо обратить внимание на один из важных патогенетических звеньев СН – систему натрийуретических пептидов (НУП).

Существует несколько типов НУП:

- тип А – выделяется, в частности, в предсердиях во время их растяжения;
- тип В – синтезируется в миокарде желудочков как ответ на увеличение конечно-диастолического давления внутри сердца;
- тип С – синтезируется зачастую в кровеносных сосудах.

НУП, в основном тип А и В, оказывают влияние на гемодинамические механизмы. Прежде всего, они увеличивают фильтрацию почек – таким образом стимулируются натрийурез и диурез, что закономерно приводит к уменьшению объема циркулирующей крови и, соответственно, снижению артериального давления. Кроме того, очень важный гемодинамический эффект, производимый НУП, – вазодилатация. Зная об этом положительном воздействии, следует задаться вопросом: не может ли этот механизм стать терапевтической мишенью? Ведь когда врач думает о тактике ведения больного СН, он четко представляет, как в организме пациента взаимодействуют две антагонистические системы: НУП и ренин-ангеотензин-альдостерновая система (РААС). Если НУП стимулируют натрийурез, диурез, вазодилатацию, уменьшают пролиферацию клеток и снижают симпатический тонус, то РААС действует прямо противоположно – наоборот, происходят задержка натрия и воды, вазоконстрикция, пролиферация клеток и повышается симпатический тонус.

При обследовании лиц с СН становится понятно, что наблюдается превалирование РААС, а активного НУП не хватает. Из вышеизложенного следует, что целесообразной терапевтической целью может быть усиление системы НУП. «Защита» НУП возможна через подавление фермента неприлизина.

Неприлизин – один из нескольких ферментов, участвующих в метаболизме амилоида Р головного мозга и спинномозговой жидкости, нейтрализующий, в частности, НУП. Однако под действием ингибиторов ниприлизина увеличивается концентрация ангиотензина II, который, как известно, является вазоконстриктором. Соответственно, такого негативного эффекта необходимо избежать. С этой целью была предложена двойная молекула сакубитрил/валсартан, где сакубитрил подавляет активность неприлизина, а валсартан блокирует рецепторы к ангиотензину II 1-го типа.

Такой подход привел к впечатляющим результатам, с высокой степенью достоверности полученным в клиническом испытании PARADIGM-HF. Это наиболее масштабное мультинациональное рандомизированное двойное слепое исследование по СН, в ходе которого сравнивали Юперио и эналаприл как дополнение к другим препаратам, назначаемым при СН. Под наблюдением в течение более 2 лет находились 8442 взрослых пациента с ХСН II-IV класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) и сниженной ФВ ЛЖ ≤35%. Первичная конечная точка была комбинированной – смерть вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или госпитализация в связи с СН. До включения в исследование больные получали лечение стандартными методами: иАПФ/БРА (>99%), ББ (94%), АМР (58%) и диуретики (82%). От пациентов требовали прекратить прием иАПФ или БРА, после чего их переводили на Юперио в дозе 200 мг (n=4209;) или эналаприл по 10 мг два раза в сутки (n=4233). Средний возраст больных исследуемой популяции составил 64 года, при этом 19% были старше 75 лет.

Согласно полученным данным, Юперио по сравнению с эналаприлом статистически более достоверно снижал риск летального исхода по причине ССЗ (рис. 2). На фоне приема Юперио было достигнуто уменьшение случаев госпитализации по СН на 21,8% в группе исследуемого препарата, на 26,5% – эналаприла. Наиболее убедительным результатом стало снижение относительного риска общей смертности на 16% в сравнении с эналаприлом.

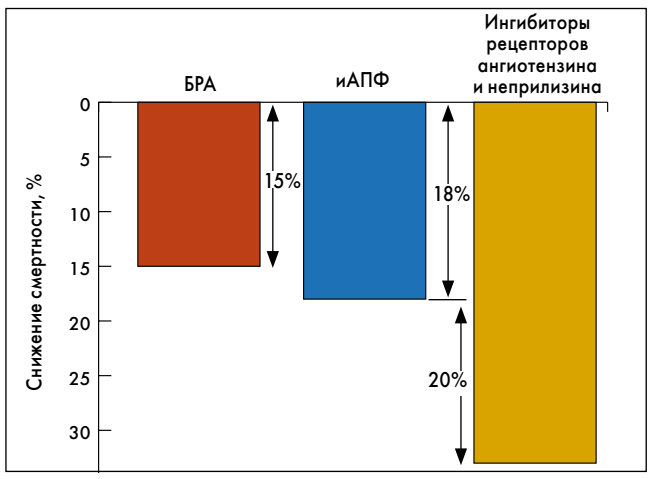


Рис. 2. Блокада ангиотензиновых рецепторов 1-го типа и неприлизина сакубитрилом\валсартаном удваивает эффект на СС-смертность по сравнению с изолированной блокадой РААС

Адаптировано по CHARM-Alternative trial, SOLVD-Treatment trial и PARADIGM-HF

Более того, частота случаев внезапной смерти, которые составили 45% всех летальных исходов из-за ССЗ, в группе Юперио снизилась на 20% по сравнению с таковой эналаприла (рис. 3). Кроме уменьшения смертности и госпитализации, отмечено улучшение симптоматики, толерантности к физической нагрузке и благоприятный профиль побочных эффектов Юперио.

В заключение своего доклада профессор Челюткйене отметила: «Видимого эффекта от приема Юперио не приходится ждать долго – уже через месяц пациенты

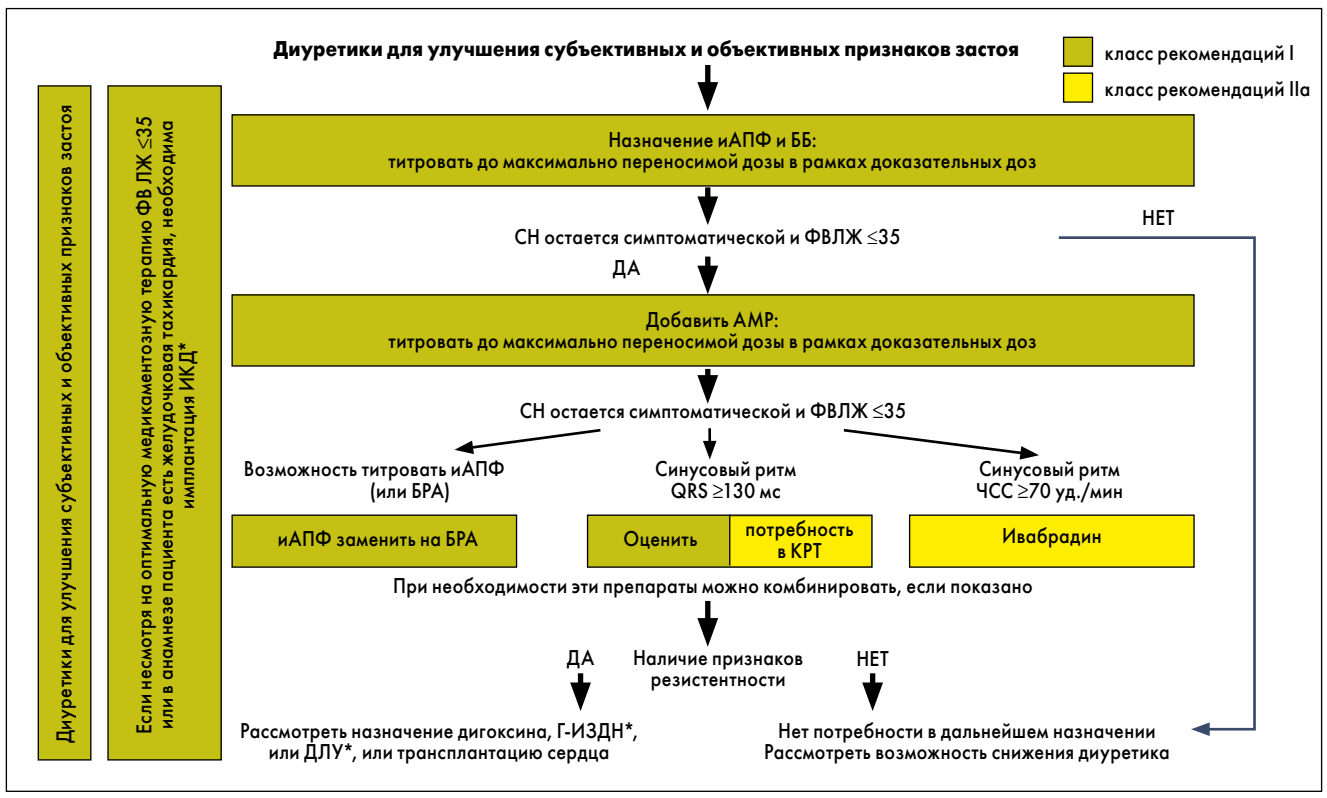


Рис. 1. Алгоритм лечения ХСН (ESC, 2016)

Примечания: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; Г-ИЗДН – гидралазин / изосорбида динитрат; ДЛУ – дополнительное левожелудочковое устройство; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

Продолжение на следующей стр.

Начало на предыдущей стр.

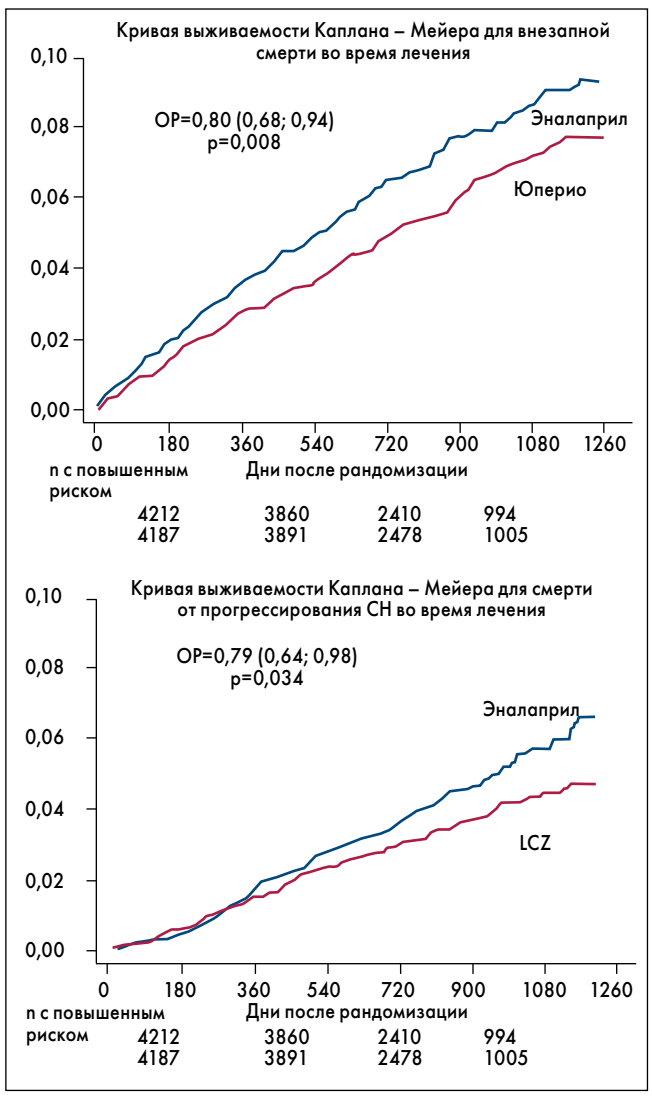


Рис. 3. Уменьшение смертности при использовании Юперио: модификация риска внезапной смерти и смерти от прогрессирования СН

Примечание: ОР – относительный риск.
Адаптировано из Desai Eur Heart J, 2015

отмечают существенное улучшение качества жизни, а прогноз течения заболевания достоверно меняется».

Выступление профессора А. Н. Пархоменко было посвящено имплементации зарубежного опыта применения Юперио в отечественные реалии. Александр Николаевич провел сравнительный анализ данных исследования PARADIGM-HF, проведенного с учетом особенностей зарубежных систем здравоохранения, а именно стран Америки, Западной и Восточной Европы, Азии и Океании, с показателями в Украине. Последние представлены на базе UNIVERS – регистра по СН, в котором собраны данные по 1,5 тыс. пациентов из разных регионов страны – это действительно достоверный срез профиля (табл.).

Докладчик отметил, что по основным характеристикам популяции достаточно схожи, но некоторые отличия есть: «Скажем, у нас большее количество женщин страдает СН, чаще встречается ишемическая кардиопатия. Мы видим, что у наших пациентов распространена более тяжелая форма СН. С другой стороны, интересно, что у них реже отмечаются сопутствующий сахарный диабет, фибрилляция предсердий».

Таблица. **Сравнение когорты пациентов в исследованиях PARADIGM-HF и UNIVERS**

Характеристика*	PARADIGM-HF (n=8,442)	UNIVERS (n=2,879)
Возраст, годы	63,8±11,5	60,0±0,2
Женский пол, %	21,0	35,0
Ишемическая кардиомиопатия, %	60,0	86,2
NYHA ФК, %		
I	4,3	4,7
II	71,6	45,5
III	23,1	45,9
IV	0,8	3,9
Установленный сахарный диабет, %	34,7	25,2
Фибрилляция предсердий, %	36,2	26,4
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	43,4	49,5
Лечение до рандомизации, %		
Диуретики	80,3	71,6
Сердечные гликозиды	29,2	28,0
β-блокаторы	93,1	70,2
АМР	54,2	51,5
Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	14,9	0,2

*Примечание: * Среднее ± стандартное отклонение, если не указано другое.*

Необходимо также обратить внимание на социально-экономический аспект. Ведь важны не только клинико-патофизиологические характеристики, но и то, какое лечение получают пациенты. Например, меньшее количество наших больных получают ББ, имеют имплантированные кардиовертеры/дефибрилляторы – всего 15% по сравнению с таковыми в других странах. По данным исследования PARADIGM-HF, 100% пациентов принимали иАПФ/БРА, 93% – ББ, 54% – АМР. Совершенно другая ситуация в нашей стране, что наглядно показано на рисунке 4.

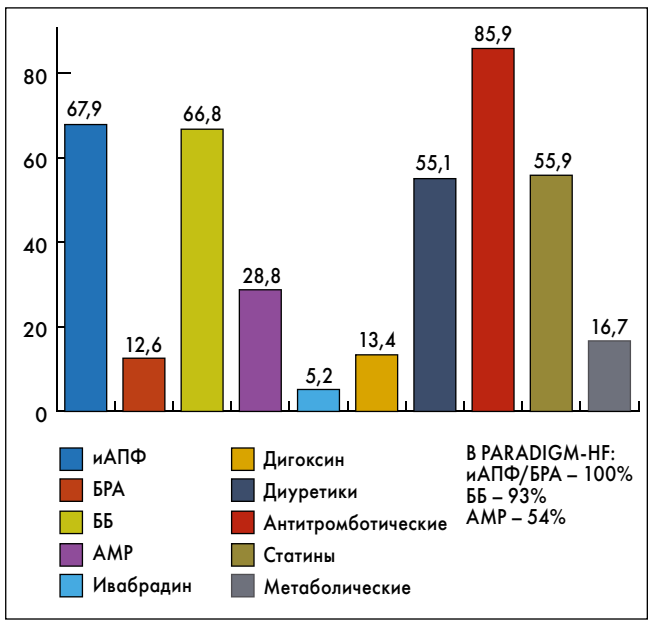


Рис. 4. Частота использования различных групп препаратов среди больных ХСН с ФВ в Украине

Комментируя этот график, профессор отметил, что украинские врачи используют очень схожие с мировыми стандартами схемы ведения больных СН. Вопрос в другом: достигаем ли мы желаемого результата? Удается ли врачам титровать дозы до целевых? Насколько наши пациенты привержены лечению? Можем ли мы рассчитывать в нашей стране на такой же результат, как продемонстрировало исследование PARADIGM-HF?

«Если пациент не соблюдает оптимальный режим медикаментозной терапии, то препарат может не реализовать весь свой потенциал. Но это отнюдь не означает, что нет необходимости внедрять инновационные подходы к лечению, тем более те, которые демонстрируют такой стабильно позитивный результат по разным странам несмотря на различия подходов, систем здравоохранения и особенности популяций», – подчеркнул Александр Николаевич.

Кроме того, среди клинически важных аспектов стоит выделить длительность и факт повторной госпитализации, обращение больного за неотложной помощью по поводу прогрессирования СН. Ведь каждые госпитализация или потребность в неотложной помощи связаны с поражениями миокарда. Одним из маркеров такого повреждения является появление в кровотоке белка тропонина. Оказалось, что на фоне применения сакубитрила/валсартана уже через месяц у пациентов наблюдалось существенное снижение уровня высокочувствительного тропонина Т – hsTnT (рис. 5). Также сакубитрил/валсартан достоверно уменьшал долю больных с hsTnT, который свидетельствует о поражении кардиомиоцитов (>0,014 мкг/л), на протяжении 8 мес после рандомизации. Как известно, незначительное повышение уровня этого белка может указывать на значительный риск прогрессирования СН. Таким образом, полученные результаты могут трактоваться как клиническое преимущество сакубитрила/валсартана перед эналаприлом.

В дополнение, на фоне применения препарата Юперио удалось уменьшить обращаемость в стационар по поводу прогрессирования СН на 30%. Определенным отражением улучшения состояния пациента и более эффективного лечения стало сокращение сроков пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии на 18%.

А можно ли назначать Юперио сразу после стабилизации состояния больного, который поступил в стационар по поводу декомпенсации СН? Ведь часто у лечащего врача возникают сомнения относительно раннего назначения нового лечения, поскольку такие пациенты могут считаться уязвимыми и неспособными перенести изменения в терапии. Кроме того, удастся ли дотитровать дозу препарата до тех значений, которые показали эффективность Юперио в оригинальном исследовании, где схема титрации составила 50/100/200 мг дважды в день? В этом контексте полезным представляется новое испытание TRANSITION, данные которого были представлены на конгрессе Европейского кардиологического общества в Мюнхене. В исследовании с высокой достоверностью показано, что препарат сакубитрил/валсартан обладает высоким профилем безопасности при раннем назначении больным СН с ФВ (рис. 6).

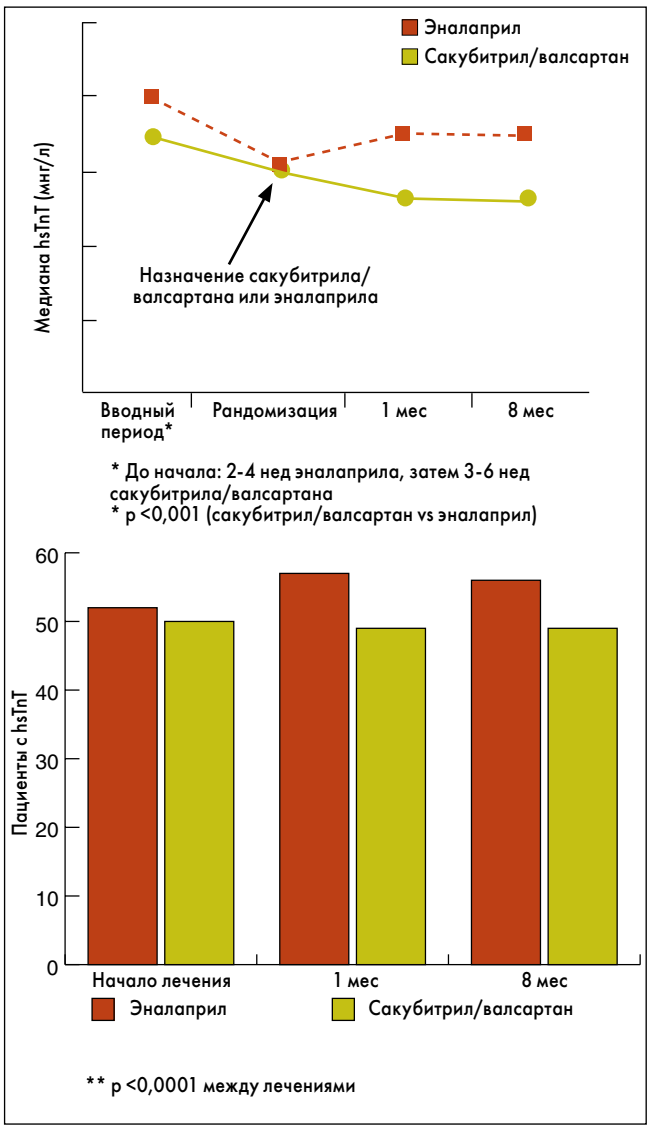


Рис. 5. Снижение уровня тропонина как показатель уменьшения поражения миокарда

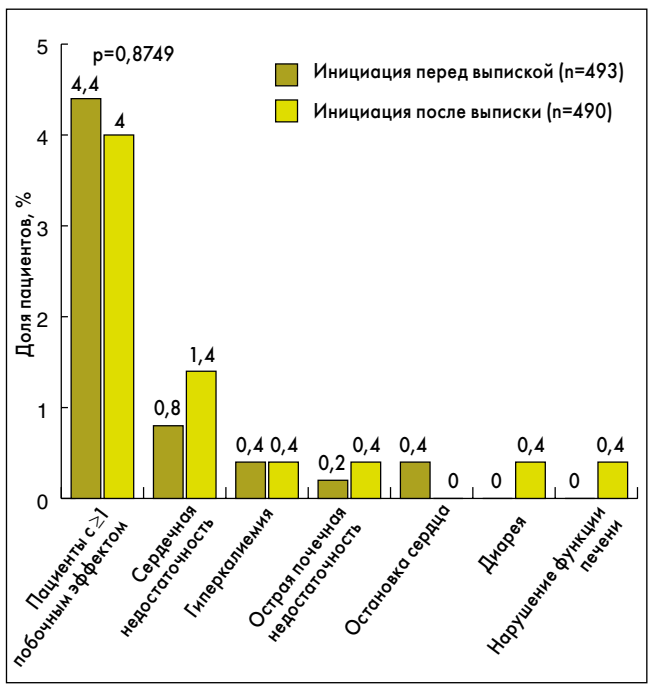


Рис. 7. Профиль безопасности в исследовании TRANSITION
Адаптировано по Wachter R. et al. ESC, 2018

В завершение лекции профессор А.Н. Пархоменко выразил уверенность в том, что внедрять новые технологии, инновационные подходы необходимо, ведь это дает надежду и меняет к лучшему жизнь пациентов.

Подготовила ***Наталия Нечипорук***

Солу-Медрол – ін'єкційний препарат для ефективної та безпечної терапії при ревматоїдних захворюваннях

Ефективність глюкокортикостероїдів (ГКС) при ревматоїдних захворюваннях не підлягає сумніву. Проте можливості їхнього застосування обмежені через здатність викликати такі несприятливі ефекти, як активація запальних уражень (туберкульоз, виразкова хвороба), порушення мінерального балансу, гіперглікемія, м'язові спазми, збільшення маси тіла внаслідок надмірного апетиту тощо. Особливо це стосується пероральних форм, які призначають для тривалої терапії. Тому актуальним є пошук альтернативних можливостей використання ГКС, зокрема препаратів для ін'єкцій із кращим профілем переносимості й безпеки.

У сучасній ревматологічній практиці застосовуються такі синтетичні ГКС, як преднізон, преднізолон, метилпреднізолон (МП), бетаметазон, дексаметазон і триамцинолон. Роль і можливості ГКС істотно різняться залежно від конкретної патології. Так, при системних захворюваннях сполучної тканини і васкулітах ГКС є препаратами першого ряду, без яких неможливе досягнення клініко-лабораторної ремісії. У практиці лікування ревматоїдного артриту актуальність ГКС зберігається незважаючи на впровадження біологічних хворобомодифікувальних засобів, хоча питання дозування і тривалості терапії ГКС при цій патології залишаються предметом дискусій (Коваленко В.М., Яременко О.Б., Шуба Н.М. та ін.).

Номенклатура і класифікація ГКС

За хімічним складом ГКС підрозділяються на нефторовані (преднізон, преднізолон, МП) і фторовані (бетаметазон, дексаметазон, триамцинолон, флуметазон тощо). Наявність у молекулі фтору зменшує мінералокортикоїдні властивості, але асоціюється з ризиком розвитку міопатії. На цьому ґрунтується рекомендація уникати застосування дексаметазону, тріамцинолону та бетаметазону в пацієнтів із дерматоміозитом або відомою міопатією.

Синтетичні ГКС активніші, ніж природні гормони, тому діють у менших дозах. При схожій спрямованості впливу синтетичні ГКС характеризуються різним співвідношенням глюкокортикоїдних і мінералокортикоїдних властивостей – відповідно, розрізняються і вираженість протизапальної дії, і профілі побічних ефектів. Виходячи з цих відмінностей, у таблиці представлені дані щодо відносної ефективності ГКС.

Мінералокортикоїдна активність (здатність затримувати натрій, викликати набряки, підвищення артеріального тиску) практично відсутня у МП, незначно виражена у преднізолону, а найвища – у кортизону та гідрокортизону. У зв'язку з цим кортизон і гідрокортизон на даний час застосовуються для лікування захворювань із гіпофункцією надниркових залоз, а не із протизапальною метою.

Також ГКС класифікуються за тривалістю дії, яка залежить від періоду напіввиведення. Швидше виводяться з організму кортизон і кортизол. До препаратів середньої тривалості дії відносять преднізолон і МП, до довготривалих – дексаметазон і бетаметазон. ГКС із тривалим періодом напіввиведення не рекомендовано призначати для довготривалого прийому, щоб уникнути пригнічення вироблення власних глюкокортикоїдних гормонів. Тому дексаметазон і бетаметазон використовуються в основному для стартової та інтенсивної терапії. Якщо необхідне тривале лікування, перевагу віддають преднізолону і МП, які характеризуються оптимальним балансом протизапального ефекту та побічних дій.

Одним із препаратів МП є Солу-Медрол для в/м та в/в ін'єкцій виробництва компанії «Пфайзер» (Бельгія) – порошок, що містить МП натрію сукцинату 40, 125, 500 або 100 мг і розчинник для приготування розчину для ін'єкцій. За протизапальною ефективністю Солу-Медрол перевищує преднізолон та є високорозчинним у воді, що дозволяє використовувати його в малому об'ємі й за потреби швидко досягти високої концентрації в крові.

Для багатьох пацієнтів із остеоартритом збереження повсякденної активності й працездатності неможливе без внутрішньосуглобових ін'єкцій ГКС, які ефективно усувають больовий синдром і синовіт. Так звана пульс-терапія ГКС – в/в введення високих доз МП (250-1000 мг) – може застосовуватися для лікування тяжких системних проявів ревматоїдного артриту (Каратеєв Д.Є., 2007).

Особливі вимоги висуваються до препаратів, застосовуваних у педіатричній практиці. ГКС є найпотужнішими протизапальними засобами, доступними для лікування педіатричних ревматичних захворювань. Їх використовують у пацієнтів із позасуглобовими проявами ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА), вони є основою терапії у дітей із системним червоним вовчаком (СЧВ), системним дерматоміозитом (ДМ), тощо. Загальною метою при використанні ГКС є (Ravelli A., 2011):

- обмеження максимальної дози;
- застосування найвищих доз, необхідних для досягнення контролю над захворюванням;
- наступне поступове зменшення доз до досягнення мінімального рівня, достатнього для підтримки ремісії.

Застосування високодозових в/в «пульсів» МП іноді обирають для лікування найбільш тяжких або гострих проявів системних запальних захворювань. Обґрунтування, яке лежить в основі цього методу, полягає в тому, щоб досягти негайного, глибокого протизапального ефекту та зменшити токсичність, пов'язану із тривалою безперервною терапією при середніх та високих добових дозах. Внутрішньосуглобова ін'єкція ГКС – безпечний і швидкодіючий метод лікування синовіїту в дітей із ЮРА. Локальний ін'єкційний спосіб використовується найчастіше при олігоартриті, проте стратегія проведення кількох внутрішньосуглобових ін'єкцій для індукування ремісії хвороби з одночасно розпочатою терапію препаратами другої лінії або біологічними засобами також застосовується у дітей із поліартикулярним ЮРА. Через потенційно шкідливі несприятливі ефекти ГКС деякі з яких можуть бути незворотними, тож необхідно раціонально використовувати ці медикаменти та ретельно відстежувати їхню токсичність, особливо при лікуванні дітей.

При ЮРА застосування системних ГКС переважно обмежується терапією позасуглобових проявів захворювання, таких як висока температура, для зниження якої нестероїдні протизапальні засоби неефективні, тяжка анемія, міокардит або перикардит, синдром активації макрофагів. Високодозовий в/в «пульс» МП (10-30 мг/кг на добу, максимум – до 1 г/добу протягом 1-3 днів поспіль) ефективний у таких пацієнтів, але позитивна дія даної тактики часто короткотривала, що зумовлює потребу в терапії п/о преднізоном.

При ювенільному СЧВ, генералізованих симптомах, шкірних захворюваннях, або симптомах з боку опорно-рухового апарату призначають п/о преднізон (0,5-1 мг/кг одноразово, іноді розділена доза). Але за ураження життєво важливого органу або проявів хвороби, небезпечних для життя, як при вовчаковому нефриті, патологіях ЦНС або тяжкій гемолітичній анемії / тромбоцитопенії, необхідне введення великих доз ГКС: в/в «пульс» МП (як зазначено вище) або п/о преднізон (2 мг/кг/добу, максимум 60-80 мг/добу у розділених дозах) (Ravelli A., 2011).

При стандартному лікуванні ДМ застосовують високі дози ГКС щоденно (наприклад, до 2 мг/кг/добу преднізону, часто в розділених дозах). Оскільки у пацієнтів із цим захворюванням абсорбція ГКС може бути недостатньою через шлунково-кишкові васкулопатії, деякі дитячі ревматологи віддають перевагу лікуванню на ранній стадії із застосуванням «пульсу» в/в МП (Feldman B.M. et al., 2008).

Терапія в/в МП у високих дозах вважається «резервною» для дітей із хворобою Кавасакі, що не відповідають на повторні введення імуноглобуліну в/в або ж у яких відбувається рецидив після такого лікування (Shulman S.T., 2003).

Потенційним показанням до пульс-терапії ГКС в/в є стійкі системні прояви ЮРА. Незважаючи на брак контрольованих досліджень, така методика залишається надзвичайно популярною протягом багатьох років у практиці дитячої ревматології (Guseinova D. et al., 2011). Цей підхід дозволяє досягати негайного глибокого протизапального ефекту та зменшувати токсичність, пов'язану із тривалим безперервним лікуванням при середніх та високих добових дозах, що особливо важливо для педіатричних пацієнтів. Препаратом вибору є МП, призначуваний у дозах від 10-30 мг/кг на «пульс» до максимум 1 г. Лікарський засіб вводять згідно з різними протоколами:

- «пульси» щодня протягом 3-5 днів;
- «пульси» через день, 3 дози;
- одноразове введення, повторюване за показаннями.

Таким чином, застосування ГКС залишається важливим методом лікування для пацієнтів із ревматичними захворюваннями, який дозволяє швидко й ефективно контролювати системний запальний процес і допомагає запобігти ушкодженню органів та систем. Використання ін'єкційних форм, зокрема препарату Солу-Медрол, сприяє глибокому протизапальному ефекту та зменшенню токсичності, які супроводжують тривалу терапію пероральними формами ГКС.

Таблиця. **Відносна ефективність та еквівалентність доз ГКС**

ГКС	Протизапальний ефект	Затримка іонів натрію	Період напіввиведення, год	Еквівалентна доза*, мг
Кортизол	1	1	8-12	20
Кортизон	0,8	0,8	8-12	25
Флудрокортизон	10	125	12-36	**
Преднізон	4	0,8	12-36	5
Преднізолон	4	0,8	12-36	5
Метилпреднізолон	5	0,5	12-36	4

Примітки:
**Дозозалежний ефект може бути застосований лише у разі перорального чи внутрішньовенного введення, оскільки дія ГКС іноді суттєво відрізняється при внутрішньосуглобовому введенні.*
*** Цей препарат не використовується з метою отримання глюкокортикоїдного ефекту.*
Адаптовано за Bruton L. et al., 2005

Підготувала ***Наталія Купко***

Тридуктан МВ

Триметазидин МВ 35 мг

acino Switzerland

Энергия для сердца

- **лидер продаж в 2017 г.[1]**
- **снижает частоту приступов стенокардии[2]**
- **доступнее благодаря социальной программе[3]**

1. По количеству проданных упаковок среди препаратов триметазидина, АТС3-С01Е, 2017 г. Согласно данным PharmXplorer 2017 г.
2. Makolkin VI, Osadchiy KK. Trimetazidine Modified Release in the Treatment of Stable Angina: TRIUMPH Study TRImetazidine MR in Patients with Stable Angina: Unique Metabolic PatH. Clin Drug Investig. 2004;24(12):731-8.
3. Социальная программа — возможность приобретения упаковок №10 и №20 по специальной цене в рамках акций, проводимых совместно с дистрибьюторами ООО «Фарма Старт».

ТРИДУКТАН МВ. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с модифицированным высвобождением по 35 мг № 60 (20х3) в блистерах в пачке. **Состав:** 1 таблетка содержит триметазидина дигидрохлорида 35 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Кардиологические препараты. Триметазидин. Код АТС С01Е В15. **Фармакологическое действие.** Триметазидин предупреждает уменьшение внутриклеточного уровня АТФ, обеспечивая тем самым надлежащее функционирование ионных насосов и трансмембранного натриево-калиевого потока при сохранении клеточного гомеостаза. Триметазидин тормозит β-окисление жирных кислот, блокируя длинноцепочную 3-кетоацил-КоА-тиолазу (3-КАТ), что повышает окисление глюкозы. Усиление процесса окисления глюкозы оптимизирует энергетические процессы в клетках и поддерживает метаболизм энергии в условиях ишемии. **Показания.** Для симптоматического лечения взрослых пациентов со стабильной стенокардией при условии недостаточной эффективности или непереносимости антиангинальных лекарственных средств первой линии. **Побочные эффекты.** Головная боль, головокружения, абдоминальная боль, диарея, диспепсия, тошнота и рвота, сыпь, астения. **Условия отпуска.** По рецепту. Р.с. МЗ Украины № UA/5030/01/01. **Производитель:** ООО «Фарма Старт» Украина, 03124, г. Киев, бульвар И.Лепсе, 8. ООО «Фарма Старт» входит в группу компаний ACINO (Швейцария). Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

TRID-PIM-072017-011

ООО «Фарма Старт» | бульвар Ивана Лепсе, 8 | Киев | 03124 | Украина
Компания Acino Group, Швейцария | Телефон: +38 044 281 2333
www.acino-pharma.com

Доступность кардиометаболической терапии как фактор успеха в контроле над стенокардией

Несмотря на достижения фармакологии и малоинвазивной хирургии, хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остается актуальной проблемой современной кардиологии. Антиангинальная фармакотерапия является основным компонентом лечения пациентов со стабильной стенокардией. Современная концепция лечения отводит главную роль препаратам, снижающим потребность миокарда в кислороде посредством изменения гемодинамических условий его функционирования. Результаты клинических исследований показывают, что каждый 3-й пациент испытывает симптомы стенокардии даже на фоне оптимального лечения нитратами, β-адреноблокаторами и антагонистами кальция (Boden W.E. et al., 2007). В связи с этим не ослабевает интерес врачей и исследователей к так называемой кардиометаболической терапии ИБС. В предлагаемом обзоре рассмотрены возможности данного подхода с точки зрения современных клинических рекомендаций и фармакоэкономики лечения стенокардии в реалиях отечественного здравоохранения.

Под метаболической терапией в кардиологии следует понимать улучшение энергетического метаболизма кардиомиоцитов путем фармакологического управления внутриклеточными процессами образования и переноса энергии без влияния на коронарный кровоток и гемодинамические условия функционирования миокарда (Воронков Л.Г., 2007).

Принцип метаболической терапии и ее клинические эффекты

Первой молекулой метаболического действия, которая была включена в европейские рекомендации по лечению пациентов с ИБС, стала молекула триметазидина. Механизм ее действия – переключение кардиомиоцитов на более эффективный путь получения энергии в условиях гипоксии. Триметазидин селективно ингибирует 3-кетоацил-КоА-тиолазу (ключевой фермент окисления свободных жирных кислот) и повышает активность пируватдегидрогеназы – основного фермента окисления глюкозы. В результате подавляется окисление липидных субстратов в пользу более интенсивной утилизации глюкозы, что дает большее количество молекул аденозинтрифосфата (АТФ) на единицу потребленного в реакциях кислорода. Это переключение энергетического метаболизма приводит к увеличению синтеза АТФ в кардиомиоцитах, уменьшает тканевой ацидоз, возникающий при ишемии, и поддерживает сократительную функцию миокарда (Chrusciel P., 2014). При этом триметазидин не влияет на частоту сердечных сокращений и артериальное давление.

Клинические эффекты триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией заключаются в уменьшении частоты приступов и приема нитратов для их купирования, увеличении толерантности к нагрузкам, сохранении сократительной функции миокарда.

Согласно отчету Европейского агентства по лекарственным средствам, в котором оценивались препараты триметазидина (EMA, 2012), эти эффекты терапии были подтверждены в клинических исследованиях длительностью от 2 нед до 3 мес. Триметазидин проявлял антиишемические свойства и улучшал результаты лечения стабильной стенокардии как в режиме монотерапии, так и в различных комбинациях с препаратами гемодинамического действия (β-блокатором или антагонистом кальция).

Место триметазидина в современных рекомендациях по лечению стабильной ИБС

Согласно действующим рекомендациям Европейского кардиологического общества по ведению пациентов с ИБС (Montalescot G. et al., 2013), первую линию симптоматической антиангинальной терапии составляют препараты гемодинамического действия: нитраты, β-адреноблокаторы и антагонисты кальция. Ко второй линии отнесены лекарственные средства с метаболическими эффектами и другими механизмами действия, в том числе триметазидин.

В унифицированном клиническом протоколе оказания медицинской помощи пациентам с ИБС, утвержденном Министерством здравоохранения Украины в 2015 г., алгоритм выбора препаратов для купирования и профилактики приступов стенокардии полностью соответствует положениям европейских рекомендаций.

На сегодняшний день позиции триметазидина в европейских рекомендациях и отечественном протоколе лечения ИБС не ограничиваются дополнительным назначением при недостаточной эффективности препаратов первой линии. Вторая линия терапии становится первой у пациентов с непереносимыми побочными эффектами или противопоказаниями к приему β-блокаторов и антагонистов кальция. Триметазидин является альтернативой для назначения в качестве стартового лечения, например, в случаях хронической ИБС на фоне артериальной гипотензии или синусовой брадикардии (частота сердечных сокращений <60 уд./мин), а также у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом.

Следует отметить, что сроки антиангинальной терапии ИБС не определены ни в европейских рекомендациях, ни в отечественном протоколе. Имеется в виду, что базисное лечение хронической ИБС является долгосрочным, то есть неопределенно длительным. Кроме приема короткодействующих нитратов для купирования приступов стенокардии, все остальные компоненты терапии направлены на предотвращение ишемии миокарда и приступов. Только при условии регулярного приема препаратов (как первой, так и второй линии) достигается максимально возможный контроль над симптомами стенокардии.

Стоимость лечения – фактор риска или залог успеха?

В необходимости неопределенно долго принимать препараты кроется причина низкой приверженности пациентов к назначенному лечению. Значимую роль играют также особенности национального менталитета – отрицание постоянного приема медикаментов в пользу намного более популярной среди украинцев курсовой терапии, однако главным препятствием для большинства пациентов сегодня является экономическая составляющая лечения. В условиях отсутствия системы страховой медицины в Украине все расходы тяжелым бременем ложатся на плечи больного и его семьи. Потенциал базисной антиангинальной терапии ИБС используется недостаточно в связи с ростом ее стоимости. Это касается как гемодинамического, так и метаболического компонента. Типичные ситуации – недостаточная доза β-блокатора, злоупотребление дешевыми нитратами короткого действия и препаратами, содержащими валерьяну и барбитураты; курсовое лечение метаболитами без доказанной эффективности (АТФ, рибоксин) при игнорировании метаболических препаратов, входящих в протокол терапии ИБС. К сожалению, стоимость лекарства действительно становится дополнительным фактором риска для многих украинцев. И именно цена является основным критерием выбора препарата из представленных в аптеке. Наиболее доступным по цене среди триметазидинов модифицированного высвобождения является препарат ТРИДУКТАН МВ производства фармацевтического предприятия «Фарма Старт».

Завод ООО «Фарма Старт» был спроектирован специалистами чешской инжиниринговой компании Lab&Pharma, spol. s r.o. и построен в соответствии с правилами надлежащей клинической практики (GMP). Все производственные участки предприятия успешно прошли инспекции американских (FDA), швейцарских и европейских регуляторных органов. С 1 октября 2015 г. завод ООО «Фарма Старт» стал частью швейцарской фармацевтической группы Acino Pharma AG, которая уже более 170 лет специализируется на разработке и производстве высококачественных генерических и инновационных лекарственных средств, представленных в 80 странах мира (EMA).

Ежегодно фармацевтическое предприятие «Фарма Старт» вкладывает значительные средства в научно-исследовательскую деятельность, расширяя возможности в области создания новых высокоэффективных препаратов. Так, благодаря собственному научно-исследовательскому центру по разработке лекарственных средств на основе технологий замедленного высвобождения украинские пациенты имеют возможность принимать таблетку не 3, а 2 раза в день, что упрощает схему лечения, тем самым улучшая качество жизни больных.

ТРИДУКТАН МВ – триметазидин продленного действия. Особенностью ТРИДУКТАНА МВ являтся оригинальная, не имеющая аналогов восковая матрица. **Пролонгированная форма позволяет сократить прием препарата до 2 раз в сутки. Это удобно для пациента и повышает его приверженность к терапии (Genissel P., 2004).**

Предприятие «Фарма Старт» не ограничилось выведением на украинский рынок доступного по цене препарата триметазидина. Расширение охвата пациентов с ИБС и артериальной гипертензией необходимой терапией стало возможным благодаря социальной программе «С заботой о соотечественнике». Ее суть состоит в том, что, приобретая в аптеке упаковку определенного препарата, покупатель дополнительно получает так называемую социальную упаковку. Для этого он должен взять у своего лечащего врача социальную карточку, где указаны аптеки города, принимающие участие в данном проекте. Национальная программа «С заботой о соотечественнике» действует на всей территории Украины уже 9 лет и, в отличие от множества разовых акций других фармацевтических компаний, является бессрочной. Таким образом ООО «Фарма Старт» реализует принцип делать качественное лечение доступным. Из кардиологической группы продуктов в программу входят ТРИДУКТАН МВ (триметазидин), КЛИВАС 10, КЛИВАС 20 (розувастатин), комбинированный препарат для лечения артериальной гипертензии ДИОКОР СОЛО (валсартан), ДИОКОР (валсартан + гидрохлортиазид), ДИФОРС (валсартан + амлодипин). Подробнее о программе можно узнать на официальном сайте предприятия «Фарма Старт» (http://www.acino.ua/).

Выводы

- Несмотря на заслуженные позиции гемодинамических препаратов первой линии и бурное развитие технологий реваскуляризации миокарда, в современной практике лечения ИБС остается еще много места для применения метаболической антиангинальной терапии с целью улучшения контроля симптомов и повышения качества жизни пациентов.
- Триметазидин является наиболее изученной молекулой метаболического действия с доказанными свойствами снижать частоту и выраженность симптомов стенокардии без влияния на параметры гемодинамики.
- Назначение триметазидина дополнительно к препаратам гемодинамического действия (β-блокаторам и антагонистам кальция) или в качестве альтернативной терапии при непереносимости лекарственных средств первой линии полностью соответствует европейской стратегии ведения пациентов с хронической ИБС, а также отечественному клиническому протоколу.
- ТРИДУКТАН МВ (триметазидин) соответствует европейским стандартам качества. Благодаря социальной инициативе производителя ТРИДУКТАН МВ остается самым доступным триметазидином модифицированного высвобождения на рынке Украины, что для многих пациентов имеет решающее значение в улучшении контроля над стенокардией.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

TRID-PUB-062016-004

Новости конгресса ESC-2018 (г. Мюнхен, Германия)

Современный взгляд на традиционный подход к здоровому питанию: данные исследования PURE и их анализ

Целью исследования PURE («Проспективное эпидемиологическое исследование городских и сельских территорий») было уточнение типа современного международного режима питания, способствующего здоровью сердечно-сосудистой системы и долголетию.

Наряду с активной дискуссией по поводу результатов, основные выводы озвучил ведущий автор исследования PURE, легендарный профессор Салим Юсуф из канадского Университета Макмастера: «Я надеюсь, что наши результаты помогут всему населению не чувствовать себя виноватыми, если они едят умеренное количество жирного. Хотя очень высокое потребление жиров – когда на них приходится 40% и более от всего рациона – может быть нежелательным. В среднем же население потребляет порядка 30%, и это нормально. Мы все боимся насыщенных жиров, но в действительности умеренное их потребление представляется полезным».

Исследование PURE показало, что диета с высоким содержанием углеводов повышает риск смертности, тогда как умеренное потребление жиров ассоциируется с более низким риском общей смертности и инсульта. Профессор Юсуф также подчеркнул значение повсеместного распространения знаний о здоровом питании, основанном на потреблении фруктов, овощей и бобовых культур.

В исследование были включены более 138 тыс. человек без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) из 21 страны на пяти континентах. Для уточнения составляющих здорового питания на начальном этапе было проведено анкетирование с использованием опросника питания в каждой конкретной местности с последующим наблюдением более 8 лет.

«Показатели качества диеты основаны на продуктах, связанных с уменьшением риска преждевременной смерти, таких как фрукты, овощи, бобовые, орехи, рыба, молочные продукты и мясо. Связь между рационом и ССЗ была впервые установлена в PURE, а затем подтверждена у 79 478 пациентов в проспективном исследовании при ССЗ (ONTARGET/TRANSCEND) и двух контролируемых испытаниях возникновения первичного инфаркта миокарда (INTERHEART) и первичного инсульта (INTERSTROKE)», – комментирует профессор Юсуф.

Основной парадокс исследования PURE (большая угроза чрезмерного потребления углеводов, нежели жиров, в противовес бытующим до последнего времени представлениям) становится объяснимым после субанализа, посвященного изучению биомаркеров липидного спектра крови. Из него следует, что потребление жиров в целом и всех типов по отдельности ассоциировалось с более значительными концентрациями общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), аполипопротеина А1 (апоА1) и пониженным уровнем триглицеридов, а также более низкими значениями отношения общего ХС к таковому ЛПВП, триглицеридов к ХС ЛПВП и аполипопротеина В (апоВ) к апоА1.

В то же время более частое потребление углеводов ассоциировалось с более низкими значениями общего ХС, ХС ЛПНП и апоВ, ХС ЛПВП, апоА1 и повышенным уровнем триглицеридов, а также с более высокими показателями отношения общего ХС к таковому ЛПВП, триглицеридов к ХС ЛПВП и апоВ к апоА1.

Кроме того, более частое потребление жиров в целом, насыщенных жирных кислот и углеводов было связано с повышенным артериальным давлением, тогда как большее потребление белка – с пониженным.

Замещение в диете насыщенных жирных кислот углеводами ассоциировалось с наиболее неблагоприятным воздействием на уровни липидов, в то время как их замена на ненасыщенные жиры оказывала разнонаправленное действие. Улучшались одни маркеры риска – ХС ЛПНП и артериальное давление, но ухудшались другие – ХС ЛПВП и триглицериды. Если же концентрироваться на одном липидном маркере, в частности на ХС ЛПНП, не удается охватить все совокупные клинические эффекты тех или иных нутриентов в отношении сердечно-сосудистого риска.

Исследование PURE доказывает, что диета, включающая фрукты, овощи, орехи, бобовые, рыбу, молочные продукты и менее обработанное мясо, является лучшей как для здоровья сердечно-сосудистой системы, так и для снижения риска преждевременной смерти.

1. Dheghan M. et al. Lancet, 2017; 390: 2050-2062
2. Miller V. et al. Lancet, 2017; 390: 2037-2049

Новые рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению ССЗ во время беременности (ESC, 2018)

Профессор Кристи Дитон (Университет Кембриджской школы клинической медицины, Великобритания) и доктор Иэн А. Симпсон (Университетская клиника, Саутгемптон, Великобритания) выступали в качестве координаторов и модераторов новых рекомендаций. Ученые аргументировали необходимость пересмотра и внесения уточнений в имеющиеся рекомендации в связи с накоплением более современных данных с момента выпуска предыдущей версии семь лет назад.

Многие кардиологи имеют ограниченный опыт лечения беременных пациенток. Доктор Симпсон отметил особую важность рекомендаций по ССЗ во время беременности в связи с более сложным созданием базы данных на основе исследований. В докладах прозвучала идея о том, что новые рекомендации в данной области должны основываться на профессиональной экспертизе, а не результатах рандомизированных клинических испытаний. В западном мире наблюдается тенденция увеличения возраста наступления беременности. «Все у большего числа женщин беременность приходится на возраст 40 лет, что меняет динамику типа ССЗ, с которыми мы имеем дело, – отметил доктор Симпсон. – В настоящее время мы видим больше беременных женщин с патологией коронарных артерий. Опыт Великобритании показал, что более чем у 20% женщин, умирающих во время беременности, смерть наступает в результате коронарной патологии, следовательно, важно понимание особенностей ведения таких пациенток».

Одним из основных изменений в обновленных рекомендациях является акцент на мультидисциплинарном подходе при установлении диагноза, а также инициации лечения данной когорты пациенток. «Команда кардиологов теперь является фундаментальной частью ухода за пациентками с кардиоваскулярной патологией и играет ключевую роль в контроле их состояния», – пояснила профессор Дитон. Особое внимание уделено детальному консультированию женщин с сердечно-сосудистой патологией до наступления беременности и необходимости оценки риска согласно критериям Всемирной организации здравоохранения.

В обновленные рекомендации была включена новая информация для определенных групп лекарственных средств, внесены уточнения для их оптимального использования при беременности, в том числе показания и противопоказания к приему многих действующих веществ в этот период. Доктор Симпсон объясняет: «Существует более подробная информация о применении антикоагулянтных препаратов, особенно у пациенток с механическими искусственными клапанами сердца. В рекомендациях подчеркивается, что многие решения должны приниматься в узкоспециализированных центрах и давать подробную информацию о вариантах лечения и связанных с ними рисках. Также в документе представлена чрезвычайно полезная фармакологическая таблица, включающая данные о фармакокинетике и безопасности сердечно-сосудистых препаратов во время беременности и в послеродовой период, что существенно упростит алгоритм принятия решений».

Профессор Дитон подчеркнула важность проделанной работы по обновлению рекомендаций и внедрению новых данных по диагностике, оценке риска и фармакотерапии. Современные рекомендации должны существенно повлиять на клиническую практику для выбора максимально обоснованной, верной тактики лечения как матери, так и ребенка в оптимальные для этого сроки.

2018 ESC Guidelines for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy // Eur Heart J, 2018
doi: 10.1093/Eurheartj/ehy340

Новые совместные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (ESC/EACTS, 2018) по реваскуляризации миокарда

«Новые методические рекомендации ESC/EACTS-2018 по реваскуляризации миокарда демонстрируют очень интересные обновления данных, которые будут влиять на клиническую практику», – отметил доктор Дэвид Глинур (Институт сердца Оттавы, Онтарио, Канада) совместно с профессором Уильямом Вейнсом, координатором обзора указанных рекомендаций.

Одно из самых заметных изменений в названном обновлении, согласно комментариям доктора Глинура, касается пациентов с диабетом: «Раньше решение врача о том, следует ли использовать аортокоронарное шунтирование (АКШ) или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), принималось почти всегда на основе индивидуального опыта. Однако сегодня накоплено достаточное количество данных, подтверждающих, что пациенты с диабетом образуют отдельную группу, и что коронарная хирургия – лучший подход для обеспечения у них хорошего долгосрочного результата, даже у пациентов с низким показателем по калькулятору тяжести коронарного поражения по результатам коронарографии (SYNTAX-SCORE)».

По словам доктора Глинура, то, что предпочтительный метод реваскуляризации может быть обусловлен диабетическим статусом, представляет собой совершенно новый подход, который позволяет клиницистам быстро подобрать оптимальный метод для определенных групп пациентов.

Использование мультисосудистого АКШ является еще одним доводом доктора Глинура: «Основная часть последних научных данных свидетельствует в пользу применения мультиартериальной трансплантации, где для шунтов обычно используют лучевую артерию и левую внутреннюю артерию молочной железы. Одобрение этого подхода приближается к рекомендациям IB класса». Также доктор подчеркнул высокую значимость роли мультидисциплинарной команды специалистов в области кардиологии (хирургов, интервенционных кардиологов, терапевтов-кардиологов и ангиографистов) в принятии оптимальных решений. «Такой подход был впервые предложен в 2014 г., но в последних рекомендациях данным тенденциям отводится еще большее значение. Очень важно, чтобы мы по-прежнему признавали это фундаментальным для оптимизации помощи пациентам. В качестве примера: при выборе процедуры реваскуляризации использование ЧКВ все чаще считается неоправданным при установлении диагноза стабильной коронарной болезни с промежуточным или высоким показателем по SYNTAX-SCORE. Однако при принятии решения о лечении, основанном на лучших доказательствах, которые изложены в рекомендациях, следует учитывать мнение всех членов команды».

Каковы другие основные или значимые изменения? «Что касается предпроцедурных исследований, в рекомендациях 2018 г. больше внимания уделяется использованию метода определения фракционного резерва (FFR) в качестве нового инструмента для оценки тяжести стеноза коронарной артерии», – говорит доктор Глинур. Хотя визуальный осмотр коронарного стеноза остается стандартным подходом для принятия решения.

В отношении новых разработанных устройств для поддержания оптимального кровотока в коронарных артериях Глинур заключил: «Мы видели реальное уменьшение количества убедительных доказательств в поддержку имплантации рассасывающихся стентов с лекарственным покрытием. В предыдущих рекомендациях был предложен переход к сокращению их применения, доводы укрепились в последней версии 2018 г., и это означает, что, по возможности, следует избегать использования данного типа стентов».

Доктор Глинур высказал мнение, что он гордится последними рекомендациями по реваскуляризации миокарда и хочет выразить благодарность всей большой группе преданных делу людей, участвующих в их создании. Результатом работы является руководство, основанное на последних научных данных и выдержавшее самую тщательную экспертизу. Рекомендации ESC/EACTS, вероятно, наиболее часто используются в клинической практике. Отчасти это связано с высоким качеством контента. Тем не менее эти руководящие принципы понятны и просты в применении, что действительно отличает их от других рекомендаций и делает ориентиром в выборе клинических подходов во всем мире.

2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization // Eur Heart J, 2018
doi: 10.1093/eurheartj/ehy394

По материалам ESC Congress News

Подготовила ***Анна Илюшина***

Биосимиляр инфликсимаба Фламмэгис: перспектива использования в ревматологии

На актуальные вопросы о современных подходах в терапии ревматических заболеваний отвечает руководитель Клиники современной ревматологии (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор А.М. Гнилорыбов.

А.М. Гнилорыбов

Андрей Михайлович, что отличает инфликсимаб от других иммунобиологических препаратов, в том числе по механизму действия?

– Инфликсимаб (Infliximab) – первый моноклональный антицитокиновый препарат, связывающий как растворимый фактор некроза опухоли-α (ФНО), так и ФНО на поверхности клеток (особенно трансмембранный на поверхности макрофагов). Ингибиторы ФНО в лечении некоторых ревматических заболеваний, среди которых ревматоидный артрит (РА), спондилоартрит и псориатический артрит, оказались, пожалуй, наиболее эффективными.

Класс медикаментов, целью которых является ФНО, включает несколько групп препаратов, отличающихся по фармакокинетике и фармакодинамике, что обусловливает особенности их применения в разных клинических ситуациях:

- химерные моноклональные антитела (ритуксимаб и др.);
- препараты, включающие рецепторы против лигандов (этанерцепт и др.);
- гуманизированные моноклональные антитела (тоцилизумаб и др.);
- полностью гуманизированные антитела (голимумаб и др.);
- антагонисты рецепторов (анакинра и др.);
- ингибиторы ядерной рецепции (тофацитиниб и др.).

Инфликсимаб отличает высокая афинность к человеческому ФНО и способность вызывать апоптоз клеток, имеющих на своей поверхности ФНО. Время полувыведения инфликсимаба составляет 8-9 дней, а использование совместно с метотрексатом увеличивает его экспозицию до 30%. Кроме того, метотрексат уменьшает продукцию антител к инфликсимабу, что очень важно для профилактики резистентности.

На какие моменты необходимо обратить внимание перед началом терапии инфликсимабом?

– Прежде чем начинать принимать препарат, важно учитывать следующее.

1. Обязательно следует объективно оценить активность заболевания: например, при ревматоидном артрите – с помощью индекса активности болезни (DAS28) или аналогичных инструментов до начала и в процессе терапии.

2. Перед лечением необходимо провести скрининг на инфекции (туберкулез, HIV, гепатиты B и C, опухоли, демиелинизирующие, грибковые заболевания, поражения печени), а также учесть наличие сопутствующих факторов, таких как планирование беременности, прием других препаратов.

3. Важно оценить вакцинальный статус: провести сезонную вакцинацию против гриппа, пневмококковой, менингококковой и гемофильной инфекций. За 2-4 недели до начала терапии желательно применение живой вакцины против *Herpes zoster*.

4. Следует выполнить инструментальное и лабораторное обследование: рентгенографию органов грудной клетки или компьютерную томографию, общий и биохимический анализ крови (креатинин, печеночные трансаминазы, липиды крови), пробу Манту или квантифероновый тест на туберкулез, при наличии рисков – тест на ВИЧ.

В какой дозе назначают инфликсимаб? Какой режим введения, и возможны ли отклонения от «прописанных» в инструкциях схем?

– Схема введения препарата следующая: на неделях 0, 2 и 6 проводят «загрузочную» терапию, затем начинают поддерживающее лечение (каждые 8 недель). Доза для РА составляет 3 мг/кг массы тела, для анкилозирующего спондилита и псориатического артрита – 5 мг/кг массы тела. При необходимости дозу можно увеличить до 5-10 мг/кг массы тела или сократить интервал между введениями инфликсимаба (до 4 недель). Обычный режим введения – внутривенно капельно в течение двух часов. Важно наблюдать за показателями артериального давления и при развитии гипотензии снизить скорость или временно прекратить введение препарата. Если понадобится, можно ввести глюкокортикоиды (например, солу-медрол или гидрокортизон по 100-125 мг внутривенно).

Так что же предпочтительнее: увеличить дозу или уменьшить интервал между введениями при недостаточной эффективности лечения инфликсимабом или другими биологическими препаратами?

– Согласно клинической практике, эффективнее сократить интервал между введениями, чем увеличивать дозу. Одновременно делать это крайне нежелательно из-за повышения риска развития тяжелых инфекций и опухолей.

Какова эффективность ингибиторов ФНО при различных воспалительных артритах? Есть ли какие-то фармакокинетические, фармакодинамические различия между препаратами?

– Исходя из данных метаанализов и отдельных клинических проб, можно утверждать, что примерно 90% больных демонстрируют клинически значимое улучшение. Распределение эффективности среди этих пациентов подчиняется правилу 60-40-20: у 60% активность болезни снижается не менее чем на 20%, у 40% – 50% и более, у 20% – 70% и более. Это распространяется не только на РА, но и на анкилозирующий спондилит и псориатический артрит.

Статистически значимой разницы между препаратами нет, однако особенности применения все же существуют. Например, псориатические бляшки наиболее значительно уменьшаются при использовании инфликсимаба, этанерцепт неэффективен при иридоциклите у лиц с аксиальным спондилитом.

Как скоро стоит ожидать начала действия анти-ФНО-препаратов или других иммунобиологических средств? Есть ли между ними различия в скорости наступления эффекта?

– Эффект анти-ФНО-препаратов обычно проявляется через несколько дней-недель после начала лечения, достигая максимума в течение первых трех месяцев. Нередко эффективность нарастает в последующем. Минимальная продолжительность терапии, достаточная для оценки эффективности и целесообразности продолжения, составляет 3 месяца.

На основании личного опыта могу сказать, что из всех иммунобиологических средств применение инфликсимаба сопровождалось наиболее быстрым клинически значимым улучшением, однако серьезных научных работ в настоящее время нет.

Что делать, если анализ на туберкулез (проба Манту или квантифероновый тест) дал положительный результат? Можно ли назначать лечение и когда?

– Руководства по иммунобиологической терапии дают на этот вопрос следующий ответ: при отсутствии очевидных признаков клинически явной инфекции (в том числе после исследования органов грудной клетки) до начала лечения назначают изониазид по 5 мг/кг массы тела на протяжении 9 месяцев. Иммунобиологические препараты начинают применять через 2-4 недели после старта терапии изониазидом.

Можно ли поменять один ингибитор ФНО на другой в случае неэффективности?

– При развитии первичной неэффективности анти-ФНО этого делать не стоит, поскольку лишь 4-5% пациентов отвечают на такое «переключение».

Если сначала ответ на ингибитор ФНО был хороший, но развилась вторичная резистентность, которая обычно связана с появлением нейтрализующих антител к препарату, переход с одного анти-ФНО на другой более эффективен (примерно 27-30% пациентов дают хороший ответ).

Многие ревматологи (и я с ними солидарен) при неэффективности ингибиторов ФНО – как первичной, так и вторичной, предпочитают назначать препараты других классов (анти-CD20, антитела к ИЛ-6, ингибиторы янус-киназы, ингибиторы ко-стимуляторных молекул).

Как часто при лечении появляются антитела к иммунобиологическим препаратам? Связана ли с этим их неэффективность?

У ≥20% пациентов при лечении инфликсимабом обнаруживают так называемые человеческие антихимерные антитела, и некоторые из них могут нейтрализовать эффект препарата. В то же время метотрексат существенно снижает частоту выработки таких антител.

При введении ингибиторов ФНО подкожно антитела вырабатываются менее чем в 10% случаев, а при применении метотрексата – около 1%. Они редко бывают нейтрализующими, и, как правило, не приводят к развитию вторичной неэффективности.

Как отличаются иммунобиологические средства по стоимости? Влияет ли она на назначение препарата?

– Экономическая обоснованность – важная составляющая при лечении любых заболеваний по всему миру. Несмотря на отсутствие изменений в технологии производства биологических препаратов и рост рыночной конкуренции, их стоимость за последние годы существенно возросла (на 30-60%!). В то же время стоимость лечения инфликсимабом за последнее время не изменилась (при введении дозы 3 мг/кг массы тела), что в 1,5-2 раза дешевле любого ингибитора ФНО.

Как можно расширить ареал применения иммунобиологических препаратов в лечении ревматических заболеваний? Какова в этом роль биосимиляров?

– Стоимость – «краеугольный камень» широкого применения иммунобиологических средств. Внедрение биосимиляров с меньшей стоимостью – единственное «видимое» решение этой проблемы. Продажи биопрепаратов в США достигли почти $64 млрд в 2012 г., увеличившись на 18,2% по отношению к 2011 г.

Биосимиляры – биологические лекарственные продукты, содержащие версию активного вещества уже зарегистрированного оригинального (референтного) биологического препарата. Биосимиляр полностью сопоставим с референтным средством по основным характеристикам эффективности и побочным эффектам.

Внедрение биосимиляра инфликсимаба в лечение ревматических заболеваний является экономически обоснованным решением.

Насколько сопоставимы Фламмэгис и «оригинальный» инфликсимаб ремикейд?

– Фламмэгис продемонстрировал сопоставимость с оригинальным препаратом *in vitro*. В двух больших клинических исследованиях – PLANETAS и PLANETRA, была показана полная сопоставимость эффективности оригинального лекарственного средства и его биосимиляра при активном анкилозирующем спондилите и РА в течение года. Следует отметить, что эффективность составила 80-40-20 (у 80% после лечения был средний уровень DAS28-CRP, у 40% – низкий, у 20% развилась полная клиническая ремиссия).

Таким образом, качество биосимиляра сравнимо с таковым референтного препарата.

Ключевые положения

1. Биологические препараты отличаются друг от друга по своей эффективности и профилю безопасности.
2. Ингибиторы ФНО наиболее эффективны в комбинации с метотрексатом.
3. Высокая стоимость биологических препаратов не имеет тенденции к снижению, в то же время появление биосимиляров позволяет снизить финансовую нагрузку на пациентов и органы здравоохранения.
4. Фламмэгис (биосимиляр инфликсимаба) и оригинальный препарат сопоставимы по эффективности при лечении многих ревматических заболеваний.
5. Инфликсимаб и его биосимиляр по-прежнему актуальны, а высокая аффинность препарата к молекулам ФНО позволяет достигать быстрого клинического эффекта, что особенно важно при высокой активности и на ранней стадии заболевания.

Подготовил ***Сергей Серов***

Возможности оптимизации медикаментозной терапии атеросклероза

По материалам научно-практической конференции «Гендерные особенности кардиометаболического риска у женщин» (17 октября 2018 года, г. Днепр)

Кардиоваскулярная патология удерживает лидирующие позиции в структуре причин смерти. По статистике, ежегодно в нашей стране регистрируется 50 тыс. случаев инфаркта и 110 тыс. – инсульта, то есть каждые 5 мин в Украине случается инсульт, а каждые 10 мин – инфаркт миокарда. В сложившейся ситуации основные терапевтические усилия следует направить на коррекцию факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) и улучшение прогноза пациента.

О том, как оптимизировать лечение лиц с атеросклерозом и снизить риск кардиоваскулярных событий в своем докладе рассказал **заведующий кафедрой внутренней медицины 3 Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор А.А. Ханюков.**

Алексей Александрович отметил, что прогрессирующее развитие кардиоваскулярной патологии имеет закономерную стадийность в рамках сердечно-сосудистого континуума. Факторы ССР создают условия для формирования эндотелиальной дисфункции, которая, в свою очередь, индуцирует возникновение атеросклеротического процесса, ишемии, коронарного тромбоза и пр., вплоть до сердечной недостаточности и смерти. Начинать лечение следует как можно раньше, идеально – на этапе коррекции факторов риска. Чем раньше инициирована терапия, тем выше шансы глобально повлиять на прогноз.

Как показывают современные исследования, сегодня на первый план выходят так называемые метаболические факторы ССР: абдоминальное ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, повышенный уровень липидов в крови. Именно эти факторы наиболее распространены в украинской популяции. Для их грамотной коррекции следует ориентироваться на существующие европейские рекомендации по лечению дислипидемий и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, ССЗ (2016).

Так, необходимыми мерами профилактики являются:

• полный отказ от курения;

• диета с ограничением содержания насыщенных жиров и акцентом на цельнозерновые продукты, овощи, фрукты и рыбу;

• регулярная физическая активность – не менее 150 мин легкой/умеренной аэробной нагрузки в неделю (30 мин в день, 5 дней в неделю) или 75 мин интенсивной аэробной нагрузки в неделю (15 мин в день, 5 дней в неделю);

• контроль массы тела (индекс массы тела в пределах 20-25 кг/м^2) и окружности талии <94 см у мужчин и <80 см у женщин;

• контроль артериального давления (<140/90 мм рт. ст.; в соответствии с новыми европейскими рекомендациями по лечению артериальной гипертензии и при хорошей переносимости <130/80 мм рт. ст.);

• контроль уровня гликозилированного гемоглобина <7% у пациентов с сахарным диабетом;

• контроль уровня липидов в крови.

Целевыми уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у больных с низким и умеренным ССР являются <3,0 ммоль/л; у пациентов с высоким риском – менее 2,6 ммоль/л или снижение уровня как минимум на 50%, если первоначальные значения в пределах 2,6-5,2 ммоль/л; у лиц с очень высоким риском – менее 1,8 ммоль/л или уменьшение концентрации, по меньшей мере, на 50%, если исходные показатели в диапазоне 1,8-3,5 ммоль/л.

Для холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) целевые значения не определены. Однако в рекомендациях указывается, что при уровне ХС ЛПВП >1,0 ммоль/л у мужчин и >1,2 ммоль/л у женщин, а также уровне ТГ <1,7 ммоль/л риск развития кардиоваскулярных осложнений является низким.

Кроме того, докладчик подчеркнул, что, согласно клиническим рекомендациям по лечению ишемической болезни сердца (ИБС), статины входят в перечень препаратов, улучшающих прогноз. Цели статинотерапии состоят в предотвращении кардиоваскулярных осложнений, снижении потребности в реконструктивных операциях, уменьшении сердечно-сосудистой смертности и увеличении продолжительности жизни. Лечение данными препаратами следует проводить неопределенно долго (пожизненно). Основной принцип дозирования статинов – назначение максимально переносимых доз у больных высокого и очень высокого риска.

Не у всех пациентов удается достичь целевого уровня ХС ЛПНП. В таком случае рекомендуется снижение содержания этой фракции липидов хотя бы на 50% от исходных значений. При выполнении данных условий можно рассчитывать на замедление атеросклеротического процесса и даже уменьшение объема атеросклеротической бляшки. На сегодняшний день в классе статинов только две молекулы позволяют достичь снижения ХС ЛПНП на 50% при высоких исходных значениях – аторвастатин и розувастатин.

По словам лектора, аторвастатин является, пожалуй, наиболее изученной молекулой среди статинов последней волны. Его эффективность показана у больных с низким и умеренным ССР (исследование ASCOT-LLA), пациентов со стабильной ИБС и высоким риском (ALLIANCE, AVERT, GREACE, IDEAL, TNT), лиц с острым коронарным синдромом и очень высоким риском (MIRACLE, PROVE-IT). Так, в испытании ASCOT-LLA приняли участие 10 305 пациентов с артериальной гипертензией без ИБС и с тремя факторами ССР. Назначение аторвастатина способствовало снижению риска инфаркта у больных на 36% (p=0,0005), риска инсульта – на 27% (p=0,0236). При этом влияние аторвастатина на прогноз не зависело от степени снижения артериального давления.

В исследование GREACE были включены 1600 лиц со стабильной ИБС и гиперхолестеринемией (ХС ЛПНП >2,59 ммоль/л); Средняя доза аторвастатина составила 24 мг, длительность наблюдения – 3 года (Athyros V.G. et al., 2002). В результате лечения отмечалось снижение риска кардиоваскулярной смерти на 47%, смерти от всех причин – на 43%, инфаркта миокарда – на 59%, инсульта – на 47%.

Аторвастатин не только значительно снижает риск кардиоваскулярных осложнений, но и отличается быстрым началом действия: уже в первые месяцы приема у пациентов группы высокого риска ССР уменьшается (об этом свидетельствуют результаты исследований 4S, PROVE-IT, CARDS, ASCOT-LLA). Быстрое наступление эффекта отчасти можно связать с плейотропными свойствами статинов. Известно, что статины (в том числе аторвастатин) способствуют нормализации функций эндотелия и повышению биодоступности оксида азота, торможению пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, стабилизации атероматозной бляшки, обладают противовоспалительным и антитромботическим действием, а также позитивными кардиальными эффектами (антиаритмический, регресс гипертрофии левого желудочка, гипотензивный). Так, в исследовании ARMYDA-3 (2006) аторвастатин по сравнению с плацебо значительно снижал риск возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с ИБС.

В Украине в качестве надежного и доступного препарата аторвастатина может использоваться Вазоклин (ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница»). Это лекарственное средство отличается оптимальным соотношением цены и качества. Важно, что Вазоклин доказал свою биоэквивалентность оригинальному аторвастатину, что позволяет получить ожидаемый результат от лечения.

Длительное применение аторвастатина является необходимым условием для достижения эффективного снижения ССР. Уровень липидов крови возвращается к исходному уже через месяц после отмены препарата, а благоприятные плейотропные эффекты исчезают через 23 дня. Поэтому важно обеспечить постоянный непрерывный прием статина пациентом. Вынужденная отмена статина – ситуация, которая нередко встречается в когорте лиц с хроническими заболеваниями печени, наиболее частым из которых является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). По данным разных авторов, ее распространенность в популяции составляет 20-25%. Основной причиной смерти у пациентов с НАЖБП являются ССЗ. Поэтому сегодня это заболевание рассматривают как отдельный компонент в структуре метаболического синдрома.

Факторами риска развития кардиоваскулярной патологии у пациентов с НАЖБП являются дислипидемия, хроническое воспаление, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, гиперинсулинемия. Наличие НАЖБП признано независимым предиктором ССЗ и смерти. НАЖБП повышает риск развития каротидного атеросклероза, тромбоза сосудов (Ramilli S., 2009). Установлена зависимость между повышением уровня аланинаминотрансферазы и риском общей смерти, вероятностью развития и осложненного течения кардиальной патологии в когорте пациентов с НАЖБП (Adams L., Nakamura K., 2006).

Особенностью липидного спектра крови больных НАЖБП является повышение уровней ХС ЛПНП и ТГ. Основными препаратами для коррекции дислипидемий остаются статины, однако они не всегда позволяют достичь целевых концентраций ТГ. В подобных ситуациях показано наращивание доз статинов, но вместе с повышением дозировки возрастает риск гепатотоксичности данной группы препаратов, особенно у пациентов с патологией печени. Это приводит к вынужденной отмене медикамента или невозможности его назначения при изначально высоких уровнях печеночных ферментов. К сожалению, четкие рекомендации по ведению таких больных отсутствуют.

Общие принципы ведения пациентов с НАЖБП включают:

• постепенное уменьшение массы тела в среднем на 10% в течение 6 мес, в основном за счет снижения калорийности рациона до 1800 ккал/сут, повышения физической активности, применения орлистата;

• ограничение употребления алкоголя;

• введение в рацион кофе;

• коррекцию гипергликемии;

• лечение дислипидемии статинами (даже при стеатогепатите);

• использование гепатопротекторов.

Следует подчеркнуть, что применение гепатопротекторов может служить не только для улучшения функции печени (в том числе липидсинтезирующей) и защиты клеток печени от повреждения. Фармакотерапия НАЖБП гепатопротекторами позволяет повлиять на формирование и прогрессирование ССЗ и сахарного диабета (Григорьева И.Н., 2011). Поэтому сочетанное лечение статинами и гепатопротекторами позволяет ожидать положительного результата в отношении не только функции печени, но и снижения ССР и улучшения прогноза.

В этом плане особый интерес представляют препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), которая обладает широким спектром эффектов. Так, УДХК оказывает гипохолестеринемическое, литолитическое, холеретическое, цитопротекторное, иммуномодулирующее, антифибротическое, антиапоптотическое и антиоксидантное действие. Алексей Александрович отметил, что для усиления гиполипидемического эффекта статинотерапии и защиты печени у лиц с НАЖБП и ССЗ целесообразно использовать Урсохол® – современный украинский препарат УДХК. Сочетанное применение УДХК со статинами у пациентов с ИБС на фоне НАЖБП способствует дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП и индекса атерогенности, повышению содержания ХС ЛПВП, а следовательно, улучшению прогноза.

Другим вспомогательным методом лечения у лиц с атеросклерозом выступает кардиоцитопротекторная терапия. В настоящее время известно, что коронарная обструкция – не единственное патогенетическое звено ИБС. Развитие ишемии является следствием целого ряда патофизиологических механизмов (атеросклеротическая обструкция, вазомоторная дисфункция коронарных артерий, эндотелиальная дисфункция, высокая частота сердечных сокращений, тромбоз и др.). Учитывая эти факторы, дополнительную пользу пациенты с ИБС и атеросклерозом могут получить от приема мельдония.

Мельдоний обладает уникальным двойным механизмом действия. С одной стороны, он повышает уровень гамма-бутиробетоина, с другой – снижает концентрацию карнитина. В условиях ишемии это обеспечивает нормализацию тонуса сосудов, оптимизирует потребление кислорода, восстанавливает синтез АТФ в митохондриях и уменьшает свободнорадикальное повреждение клеточных структур. Мельдоний эффективен как при хронической, так и при острой патологии, имеет парентеральные лекарственные формы и высокую скорость наступления клинического эффекта.

Украинским врачам хорошо известен отечественный препарат Метамакс®, который имеет широкий круг показаний и может быть использован при ишемии любой локализации, острой и хронической патологии. Универсальное действие препарата Метамакс® в разных органах и тканях (сердечная мышца, сетчатка, центральная нервная система и т.д.) обеспечивает простоту выбора при сочетанной патологии и у коморбидных пациентов.

Таким образом, статинотерапия – один из инструментов снижения кардиоваскулярной смертности и улучшения прогноза у пациентов с ССЗ, в частности ИБС. Аторвастатин (Вазоклин) – один из наиболее изученных статинов, который способствует быстрому снижению уровней липидов до целевых значений или как минимум на 50% от исходных. НАЖБП является независимым предиктором ССЗ и требует коррекции дислипидемии с помощью статинов и адъювантного лечения УДХК (Урсохол®). Дополнительную пользу в отношении уменьшения ишемии пациенты с ИБС и атеросклерозом могут получить от применения мельдония (Метамакс®), который обладает универсальным механизмом действия при острой или хронической ишемии любой локализации.

Подготовила ***Мария Марчук***

О.Д. Бабляк, доктор медичних наук, експерт МОЗ України з питань кардіології, хірургії серця та магістральних судин, керівник Центру кардіохірургії медичної мережі «Добробут»

Багатосудинне аортокоронарне шунтування з міні-доступу через передню ліву торакотомію: як розвивається нова методика повної реваскуляризації міокарда

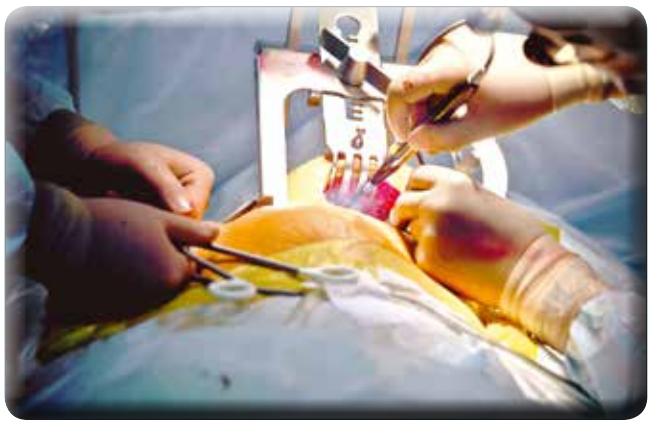
За півтора року з часу, коли в Україні було проведене перше багатосудинне аортокоронарне шунтування з міні-доступу через передню ліву торакотомію, за новою методикою вже прооперовано більш ніж 170 пацієнтів віком від 34 до 86 років, зокрема з постінфарктною аневризмою, низькою фракцією викиду (<25%), цукровим діабетом, системним атеросклерозом, легеневими захворюваннями, масою тіла понад 150 кг. Як динаміка раннього післяопераційного періоду та подальшої реабілітації, так і результати спостереження за пацієнтами через півроку та рік після кардіохірургічного втручання дають підстави говорити про ефективність методики. Напрацюваннями української кардіохірургії вже зацікавилися за кордоном.

О.Д. Бабляк

У медичній спільноті тривають дискусії стосовно мініінвазивних методик у кардіохірургії, зокрема щодо багатосудинного аортокоронарного шунтування з міні-доступу. Проте пацієнти, яким було зроблено операцію на серці, називають переваги таких втручань очевидними: лікування супроводжується мінімальним фізичним дискомфортом, не порушує надовго звичного ритму людини і дозволяє швидко повернутися до активного життя. Усвідомлення факту щадної операції з малою травмою помітно впливає і на психологічний стан та настрій хворих. Практика показує, що у разі мініінвазивного втручання на серці пацієнт швидше і легше приймає рішення про операцію, краще почувається в перші дні після неї, налаштований раніше вставати з ліжка, рухатися, ходити, займатися дихальними вправами. На 4-5-ту добу він не тільки фізично, але й психологічно готовий вийти з-під нагляду лікаря і поїхати додому. На початку впровадження мініінвазивної процедури багатосудинного коронарного шунтування термін перебування пацієнта у стаціонарі був довшим: 5-7 діб. Однак методика продовжує розвиватися і вдосконалюватися, що дозволяє, зокрема, досягти і такого результату лікування, при якому оптимальний післяопераційний період становить чотири ліжко-дні.

Що ж іще змінилося протягом півтора року, і як це вплинуло на саму методику та ефективність її застосування? До хірургічного арсеналу команди, яка проводить багатосудинне коронарне шунтування з міні-доступу, додалася **м'язозберігальна торакотомія**. Грудні м'язи пацієнта як у разі мініінвазивного коронарного шунтування, так і під час інших мініінвазивних кардіохірургічних операцій більше не розрізаються, а розділяються по волокнах, що суттєво вплинуло на швидкість фізичного відновлення пацієнтів. Завдяки щадній техніці на 4-5-й день після операції пацієнт без зусиль і болю виконує весь об'єм рухів руками: розводить їх у сторони, піднімає над головою, заводить за голову. Дискомфорт відсутній і при покашлюванні. Тобто хірургам вдалося прибрати ще один негативний досвід, з яким стикалися пацієнти після операції на серці, – скутість рухів і болісні відчуття у ділянці рани між ребрами. Крім того, використання м'язозберігальної техніки зменшує ймовірність тріщин ребер, що також могло викликати дискомфорт.

Розмір міжреберного розрізу зменшився з 10-12 до 6-7 см. З освоєнням і вдосконаленням методики мініінвазивного багатосудинного коронарного шунтування такого невеликого вікна між ребрами вже достатньо, щоб «нашити» стільки шунтів, скільки показано пацієнту. Сьогодні спеціалісти працюють за обставин, коли рана помітно вужча за ширину руки хірурга, що, між іншим, є критерієм мініінвазивної кардіохірургії, оскільки доводиться користуватися виключно інструментами. Оперування в умовах вузької рани дозволило удосконалити методику багатосудинного коронарного шунтування з міні-доступу, завдяки якому вдалося значно покращити експозицію операційного поля: якщо під час втручань рік тому воно знаходилося на відстані 8-10 см від шкіри, то сьогодні її скоротили до 4-8 см. Покращення хірургічної експозиції дало можливість не тільки майже вдвічі зменшити розріз, але й відмовитися від спеціальних подовжених хірургічних інструментів, використання яких, по-перше, вимагало більшої зосередженості фахівця і створювало додаткове навантаження, а по-друге, потребувало спеціальних навичок, що могло б ускладнити процес освоєння методики іншими кардіохірургами у майбутньому. Наразі під час мініінвазивних втручань на серці застосовують стандартні кардіохірургічні інструменти.



Час операції скоротився з 5-6 до 3-4 годин. Як і при багатосудинному коронарному шунтуванні з використанням стернотомії, втручання, під час якого нашиваються, наприклад, три шунти, в середньому триває 3-3,5 години. Якщо на першому етапі впровадження мініінвазивної методики вона програвала класичному методу зі стернотомією у тривалості операції, то сьогодні це питання остаточно закрите. Варто зауважити, що завдяки ретельному аналізу та оптимізації з наступним відпрацюванням кожного етапу, втручання стало не тільки коротшим, але й комфортнішим як для кардіохірургів, так і для всієї команди. Якщо півтора року тому кожна операція багатосудинного коронарного шунтування з міні-доступу сприймалася бригадою як екстраординарний випадок і виклик, сьогодні вона стала щоденною звиклою справою. Це, між іншим, свідчить про повторюваність методики – освоїти її зможе будь-хто з кардіохірургів із відповідною підготовкою. У контексті власне лікувального процесу скорочення тривалості втручання також відіграє важливу роль щодо якості та швидкості післяопераційного відновлення пацієнта.

Удосконалилися методи роботи анестезіолога та перфузіолога. У разі мініінвазивної кардіохірургії, як і в будь-якому складному напрямі медицини з високими компетенціями, особливу цінність мають командна робота і прагнення кожного члена бригади досягти максимального результату на своєму етапі операції. Вагомий внесок в удосконалення методики зроблено анестезіологом. Так само, як хірург не може всунути руку в рану і змушений працювати тільки інструментами, так і анестезіолог оцінює роботу серця та кожної із двох легень не візуально, заглянувши у рану, а за допомогою всього набору моніторів та датчиків. Прийоми, які є в різних напрямах медицини, наприклад однолегенева вентиляція або вентиляція з підвищеним тиском у кінці видоху, використовуються у кожній мініінвазивній операції на серці, причому поєднуються між собою залежно від етапу процедури. А деякі анестезіологічні техніки, які щодня застосовують у мініінвазивній кардіохірургії, взагалі не мають аналогів в інших напрямах медицини.

Для перфузіолога, який забезпечує підтримку серцевої діяльності під час мініінвазивної операції, вдалося зробити так, що в тій малій рані, де оперує хірург, немає жодних інших трубок чи канюль. Усі магістралі, артеріальні та венозні лінії мають окремі доступи, більшість заводяться в судини пункційно з мінімальною травмою для пацієнта. При катетеризації судин використовується ультразвукова візуалізація, що має особливе значення для попередження різних «сліпих» ускладнень.

Максимально повна візуалізація. Успішні мініінвазивні операції на серці стали можливими передусім завдяки розвитку засобів візуалізації та їхньому активному впровадженню у процес хірургічного лікування. Головний девіз бригади, яка рухається в напряму мініінвазивної кардіохірургії: «Ніколи наосліп!» Мається на увазі як висококласна візуалізація під час підготовки до втручання, що дає спеціалістам чітку й повну картинку того, що відбувається у серці, так і візуальний контроль максимальної кількості процесів упродовж самої операції. Важливим є те, що в команді Центру кардіохірургії ММ «Добробут», яка розвиває сьогодні в Україні методику мініінвазивного коронарного шунтування, працюють фахівці, які володіють не тільки методом тривимірної ехокардіографії, але й ЕхоКГ Live 4D, коли 3D-зображення клапанів серця продовжує рухатися у часі. Чим більше кардіохірург знає про серце пацієнта, тим менше ризиків ускладнень, враховуючи, що спеціаліст працює в умовах вузької рани і має обмежений доступ до серця. Варто зазначити, що в жодній зі 170 проведених операцій багатосудинного коронарного шунтування з міні-доступу через передню ліву торакотомію не було конверсії, тобто не знадобилися екстрена стернотомія або розширення хірургічного доступу для завершення процедури.

Завдання сучасної кардіохірургії вже не обмежуються ефективністю та безпекою лікування – зростає запит пацієнтів і на меншу травматичність операцій на серці. Якщо кілька років тому головною вимогою до кардіохірургічного втручання було отримання позитивного результату без ускладнень, то сьогодні важливі й такі питання, як відсутність болю, мінімум обмежень, максимально короткий період відриву від звичного життя. Мініінвазивна кардіохірургія повністю відповідає сучасним тенденціям. Уже з другого дня після операції спостерігається відчутна різниця між прооперованими з використанням стернотомії та після втручання, зробленого через міні-доступ. Пацієнти першої групи починають звикати до щадного способу життя на найближчі два місяці та почуваються скутими, «обмеженими». Друга ж група має повну свободу руху і налаштована на швидке одужання. За 2-3 тижні різниця збільшується: поки перша група продовжує «берегтися» і дотримуватися численних обмежень, друга повертається до легких домашніх справ, офісної роботи на неповний день і керування автомобілем. Через місяць пацієнти після операції з міні-доступу продовжують працювати, повертаються в басейн, спортзал, можуть подорожувати, не мають обмежень щодо домашньої роботи; у тих, яким був виконаний розріз грудної кістки, до того часу проходить тільки половина процесу зростання грудини. Зменшення травматичності – це якраз те, що може дати пацієнту мініінвазивна кардіохірургія.

Напрацювання української кардіохірургії у напряму мініінвазивних операцій на серці, зокрема багатосудинного аортокоронарного шунтування з міні-доступу, зацікавили фахівців багатьох провідних кардіохірургічних центрів світу. Новою методикою в Україні вже цікавляться світові лідери коронарної хірургії, такі як Девід Таггарт (David Taggart), професор з Оксфорду Нів Ед (Niv Ed), президент Міжнародної асоціації мініінвазивної кардіохірургії (ISMICS) та ін. Доповіді, присвячені новій мініінвазивній процедурі коронарного шунтування, були представлені на кількох міжнародних медичних конференціях 2018 р., зокрема на XXVIII Конгресі Всесвітньої асоціації серцево-судинних і торакальних хірургів у Любляні і XXII Конгресі Пангеленського товариства торакальних та серцево-судинних хірургів в Афінах за участю ISMICS. Закордонні колеги – учасники з'їздів висловили бажання відвідати найближчим часом Україну, щоб отримати більше інформації про методику.

Антикоагулянтная терапия при неклапанной ФП: взгляд сквозь призму коморбидных состояний

По материалам XIX Национального конгресса кардиологов Украины (26-28 сентября 2018 года, г. Киев)

В рамках круглого стола на совместном заседании Ассоциации аритмологов Украины и представителей Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) специалисты обсуждали проблему профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).

Данным, полученным в ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ) и в реальной клинической практике, посвятил доклад **заведующий кафедрой внутренней медицины 3 Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор А.А. Ханюков.** Лектор напомнил, что согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC, 2016), для пациентов с неклапанной ФП при отсутствии противопоказаний и с оценкой по индексу риска CHA_2DS_2-VASc ≥2 более предпочтительным выбором являются новые оральные антикоагулянты (НОАК), независимые от витамина К (рис. 1). Клиническая польза при назначении НОАК выше, чем при применении варфарина (Ruff et al., 2014):

- на 19% ниже относительный риск (ОР) возникновения инсульта и системных болей;
- на 52% – риск внутричерепных кровотечений;
- на 14% – вероятность развития больших кровотечений;
- на 10% – риск смерти.

Однако при выборе конкретного НОАК следует учитывать, что дизайн посвященных им РКИ значительно различался, поэтому прямое сравнение результатов некорректно. Так, в исследовании ROCKET AF (n=7111), посвященном изучению ривароксабана (Ксарелто), у 87% больных наблюдалась высокая вероятность инсульта – более 3 баллов по шкале для оценки риска тромбоэмболических осложнений при ФП ($CHADS_2$), тогда как в испытаниях других НОАК средний показатель составил 2,1 балла. При этом прием ривароксабана, по данным M.R. Patel et al. (2011), в сравнении с варфарином снижал ОР инсульта / системной эмболии на 21%, внутричерепных кровоизлияний – на 33%, кровотечений из жизненно важных органов – на 31%, фатальных кровотечений – на 50% (рис. 2).

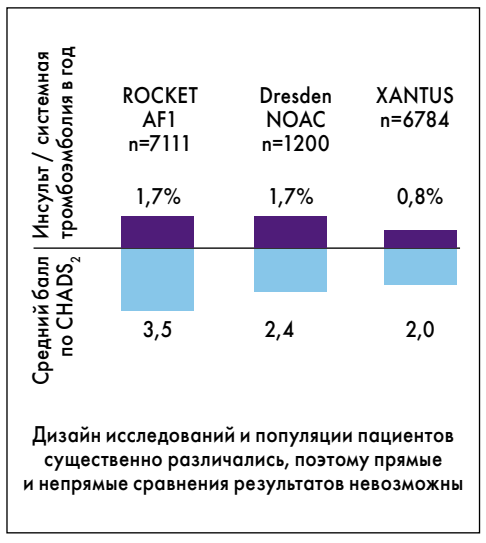


Рис. 2. Эффективность Ксарелто, подтвержденная в различных рандомизированных исследованиях

*Примечание: * Включая транзиторные ишемические атаки. Адаптировано по Patel M.R. et al., 2011; Beyer-Westendorf J. et al., 2013, 2014; Tamayo S. et al., 2015; Cunningham A. et al., 2011*

Алексей Александрович акцентировал внимание на том, что жесткость протоколов РКИ затрудняет экстраполяцию их результатов на реальную клиническую практику, оценить которую помогают регистры, наблюдательные исследования и т.д. Так, эффективность ривароксабана в профилактике инсульта / системной эмболии была подтверждена согласно проспективному регистру Dresden NOAC (n=1200), проспективному наблюдательному исследованию XANTUS (n=6784), ретроспективной базе данных US DoD PMSS (n=27476), что показано на рисунке 3.

При сравнении побочных эффектов НОАК, зарегистрированных в базе данных FDA FEARS, ривароксабан, в отличие от дабигатрана, ассоциируется со снижением риска смерти в сравнении с варфарином.

В соответствии с AHA Statistical Yearbook (2008), наиболее частой (52%) причиной смерти пациентов с ФП является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Кроме того, по данным исследования REGARDS, ФП ассоциируется с почти двукратным повышением риска инфаркта миокарда (ИМ). В связи с этим важно отметить результаты метаанализа 28 РКИ с привлечением более 138 тыс. пациентов, согласно которым ривароксабан снижает ОР ИМ и острого коронарного синдрома (ОКС) на 22% в сравнении с контролем, тогда как апиксабан – на 6%, а дабигатран повышает на 30% (Mak K.H., 2012). Уменьшение вероятности развития ИМ у пациентов с ФП после чрескожных коронарных вмешательств при приеме ривароксабана в сравнении со стандартной терапией также показано в исследовании Pioneer AF-PCI (Gibson C.M. et al., 2016). Более того, по данным J.W. Eikelboom et al. (2017), преимущества ривароксабана перед сравнительным лечением в отношении сердечно-сосудистых рисков были также доказаны в РКИ COMPASS у пациентов с атеросклерозом (таблица).

Профессор А.А. Ханюков отметил, что среди НОАК только для ривароксабана успешно завершены РКИ III фазы по вторичной профилактике после ОКС на фоне синусового ритма: препарат в дозе 2,5 мг дважды в день достоверно снижал смертность и частоту сердечно-сосудистых событий и не повышал риск фатальных кровотечений (Mega J. et al., 2014). В то же время, по данным метаанализа исследований ривароксабана по всем показаниям (дозы 2,5; 5; 10 и 20 мг), он не только уменьшал риск возникновения ишемического инсульта, но и продемонстрировал оптимальный кардиоваскулярный профиль: снижал риск развития сердечно-сосудистых событий на 22%, ИМ – на 19% и риск смерти в связи с кардиоваскулярными осложнениями – на 16% (Mak K.-H., BMJ Open, 2012; Chatterjee et al., 2013). В заключение Алексей Александрович добавил, что ривароксабан подходит для профилактики ишемического инсульта у пациентов с неклапанной ФП, показывая важные преимущества по данным реальной клинической практики в сравнении с варфарином, поскольку имеет подтвержденный профиль эффективности и безопасности и снижает ОР смертности на 29%.

О данных РКИ и реальной клинической практики, которые следует учитывать при назначении антикоагулянтной терапии пациентам с ФП и нарушением функцией почек, рассказал заведующий отделом атеросклероза и ИБС Национального института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины, доктор медицинских наук С.А. Серик.

Сергей Андреевич напомнил слушателям о таком важном факторе риска ФП, как хроническая болезнь почек (ХБП). Данное заболевание является независимым фактором развития ФП. Распространенность ФП при ХБП составляет 15-20%, тогда как в целом в популяции – не более 13% (Kirchhof et al., 2016; Mills et al., 2015). Согласно исследованию CRIC, распространенность ФП при ХБП оценивается в 18% и увеличивается с возрастом. У каждого третьего пациента с ФП скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м^2 (Kooiman J. et al., 2011). Также доказано, что наличие ХБП у лиц с ФП повышает риск кровотечений в 2,24 раза, инсульта и других ТЭО – в 1,49 раза (Olesen J.B. et al., 2012).

Применение антикоагулянтной терапии при ХБП существенно улучшает прогноз у лиц с ФП. Согласно данным метаанализа испытаний реальной клинической практики (11 когортных иссследований, более чем 48 тыс. пациентов), использование антикоагулянтов снижало риск инсульта и смерти. При назначении антитромботической терапии пациентам с ФП и ХБП следует принимать во внимание результаты метаанализа ключевых исследований НОАК: у лиц с СКФ 30-50 мл/мин прием НОАК снижал ОР инсульта / системной эмболии на 21%, а больших кровотечений – на 20% в сравнении с варфарином (Del-Carpio Munoz F. et al., 2016). При этом среди НОАК только для ривароксабана у пациентов с ФП

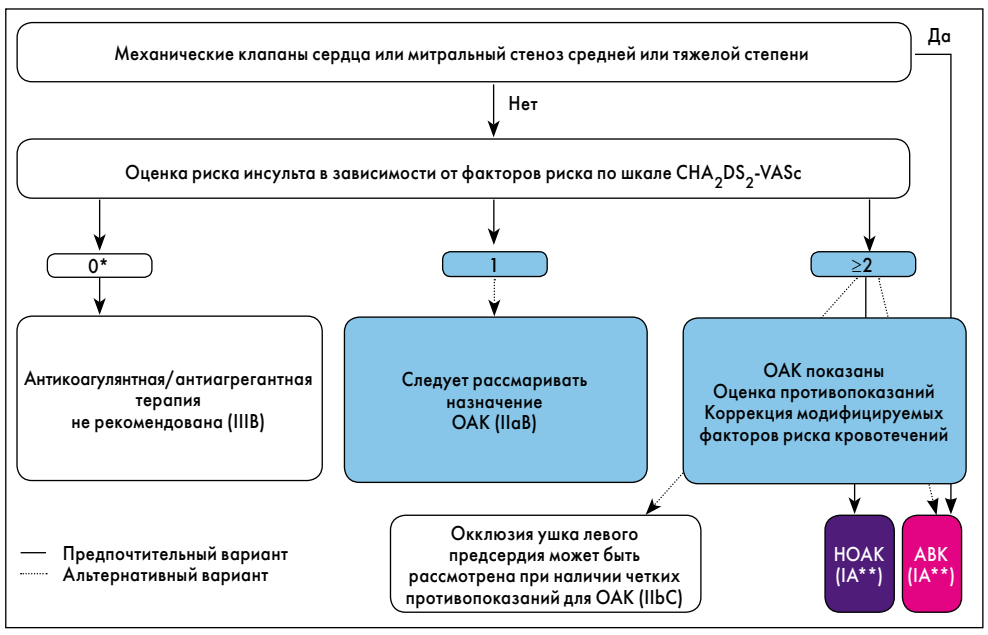


Рис. 1. Сравнение НОАК и АВК у пациентов с ФП (ESC, 2016)

Примечания: АВК – антагонист витамина К;
** включая женщин без других факторов риска инсульта;*
*** IIaB для женщин, имеющих дополнительный фактор риска инсульта; IB для пациентов с механическими протезами клапанов сердца или митральным стенозом.*

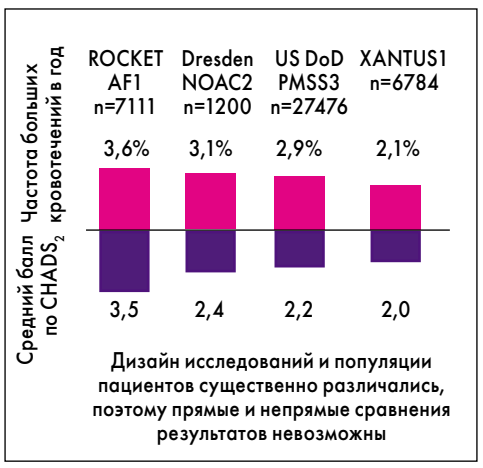


Рис. 3. Профиль безопасности Ксарелто, подтвержденный в различных проспективных и ретроспективных исследованиях

Примечания: [1] Большие кровотечения согласно ISTH; [2] модифицированное определение ISTH (дополнительно включена хирургическая ревизия, связанная с кровотечением); [3] большие кровотечения по алгоритму Cunningham.

Адаптировано по Patel M.R. et al., 2011; Beyer-Westendorf J. et al., 2013, 2014; Tamayo S. et al., 2015; Cunningham A. et al., 2011

Таблица. **Преимущества препарата Ксарелто в благоприятном влиянии на кардиоваскулярные риски: РКИ COMPASS**

Снижение ОР	COMPASS Ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут + АСК 100 мг
Большие сердечно-сосудистые события	24% ↓
Инсульт	42% ↓
ИМ	14% ↓
Смерть	18% ↓

Примечание:
Исследование окончено досрочно ввиду безусловного преимущества ривароксабана над терапией сравнения.

Адаптировано по CTT Collaboration, 2015; Collins R. et al., 2016; Eltehad D. et al., 2016; HOPE Investigators, 2000

и умеренной почечной недостаточностью изучали специальную дозировку 15 мг/сут. Такая доза данного препарата в сравнении с варфарином у больных с ФП и почечной недостаточностью ассоциировалась со снижением ОР ТЭО и, в то же время, опасных кровотечений, как показано в РКИ ROCKET AF (рис. 4).

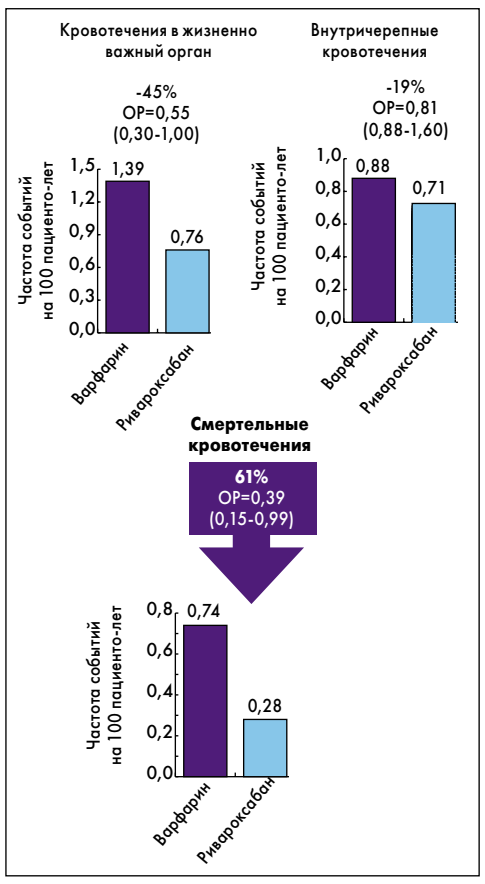


Рис. 4. Эффективность ривароксабана в дозе 15 мг/сут у пациентов с почечной недостаточностью относительно снижения ОР опасных кровотечений по сравнению с варфарином: исследование ROCKET AF
Адаптировано по Fox K.A. et al., 2011

В отличие от других НОАК, подбирая дозу ривароксабана, достаточно учитывать только клиренс креатинина:

- при значениях ≥50 мл/мин рекомендован прием 20 мг/сут;
- при 15-49 мл/мин – 15 мг/сут;
- при <15 мл/мин – препарат противопоказан.

Однако часто назначение полной или редуцированной дозы препарата остается на усмотрение врача. В данной ситуации стоит отметить, что использование неоправданно низких доз ведет к уменьшению эффективности (увеличению риска инсульта) без дополнительного снижения вероятности развития кровотечений.

Лектор также указал на наличие обратной связи: ФП повышает риск развития ХБП и протеинурии в 1,8 и 2,16 раза соответственно (Watanabe H. et al., 2009). Ухудшение функции почек при ФП связано со снижением сердечного выброса, сосудистым ремоделированием, активацией профибротических механизмов и накоплением асимметричного диметиларгинина (ингибитора NO-синтазы). Кроме того, оно может наблюдаться при приеме антагонистов витамина К (АВК) вследствие повторных субклинических гломерулярных кровоизлияний и ускорения кальцификации тканей и сосудов. По мере нарушения функции почек у лиц с ФП повышается риск инсульта, кровотечений и общей смертности (Hijazi Z. et al., 2016).

Докладчик отметил, что в РКИ ROCKET AF был проведен субанализ у пациентов с ухудшением фильтрационной функции почек. Согласно полученным результатам, показано более медленное уменьшение клиренса креатинина в группе ривароксабана в сравнении с АВК. Кроме того, ривароксабан в этой когорте эффективнее, чем АВК, снижал риск инсульта / системной эмболии (для других НОАК не доказано) при отсутствии различий по частоте клинически значимых кровотечений.

Далее докладчик остановился на данных реальной клинической практики. По результатам ретроспективного анализа влияния НОАК на функцию почек (более 9700 пациентов с ФП), терапия ассоциировалась со следующими позитивными эффектами: снижением риска ухудшения фильтрационной функции почек на 23%, удвоения уровня сывороточного креатинина – на 38%, развития острой почечной недостаточности – на 32%. Ривароксабан продемонстрировал преимущество относительно трех позиций: более значимое уменьшение риска снижения СКФ на 27%, развития острого почечного повреждения и удвоения концентрации креатинина – на 51%. Таким образом, анализ данных реальной клинической практики показал, что ривароксабан имеет наиболее благоприятный профиль безопасности и положительное влияние на почечные исходы в сравнении с варфарином (Yao X. et al. 2017).

В заключение Сергей Андреевич Серик указал на необходимость постоянного мониторинга функции почек при приеме НОАК и порекомендовал при этом использовать формулу Кокрофта – Голта.

Подготовила ***Татьяна Ткаченко***

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 викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати в ТОВ «БАЙЄР». **Показання:** Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь та одним чи кількома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і профілактика рецидиву ТГВ та ТЕЛА у дорослих. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до ривароксабану або до будь-яких допоміжних речовин препарату. Клінічно значуща активна кровотеча. Ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч, до яких належать наявні на даний час або нещодавно діагностовані виразки шлунково-кишкового тракту, злоякісні пухлини з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесена травма головного або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку або очах, нещодавній внутрішньочерепний крововилив, варикозне розширення вен стравоходу (виявлене чи підозрюване), артеріовенозні мальформації, аневризма судин або значні за розміром внутрішньоспінальні або внутрішньоцеребральні судинні аномалії. Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, зокрема з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, дальтепарин і т.п.), похідними гепарину (фондапаринукс і т.п.), пероральними антикоагулянтами (варфарин, апіксабан, дабігатран і т.п.), окрім специфічних обставин переходу на альтернативну антикоагулянтну терапію або коли нефракційований гепарин призначається у дозах, необхідних для функціонування відкритого катетера центральних вен або артерій. Захворювання печінки, які асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотечі, у тому числі цироз печінки класу В та С (за класифікацією Чайлда-П'ю). Діти віком до 18 років. Період вагітності або годування груддю. **Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому:** часті (частота від ≥1/100 до ≤1/10) – анемія (включаючи відповідні лабораторні параметри), запаморочення, головний біль, очний крововилив (включаючи крововилив у кон'юнктиву), артеріальна гіпотензія, гематома, носова кровотеча, кровохаркання, кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі (включаючи ректальну кровотечу), біль у шлунково-кишковому тракті та животі, диспепсія, нудота, запор, діарея, блювання, свербіж (включаючи нечасті випадки генералізованого свербежу), висипання, екхімоз, шкірний та підшкірний крововиливи, біль у кінцівках, урогенітальні кровотечі (включаючи гематурію і менорагію), порушення функції нирок (включаючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові), гарячка, периферичний набряк, загальне погіршення самопочуття та зниження активності (включаючи втомлюваність та астенію), підвищення рівня трансаміназ, постпроцедурна кровотеча (включаючи післяопераційну анемію та кровотечу з ран), синці, секреція з рани. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Особливості застосування/Застереження**: Упродовж періоду лікування рекомендується здійснювати клінічний нагляд, що відповідає практиці застосування антикоагулянтів. Ризик розвитку кровотечі. Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, пацієнтам, які приймають Ксарелто®, слід перебувати під ретельним наглядом для виявлення ознак кровотечі. 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 за умови, що користь від профілактики 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. *Лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактика рецидивів ТГВ і ТЕЛА.* Протягом перших 3 тижнів для лікування гострого ТГВ і ТЕЛА рекомендується призначати по 1 таблетці Ксарелто® 15 мг двічі на добу, після чого – по 20 мг Ксарелто® 1 раз на добу для тривалого лікування і профілактики рецидиву ТГВ та ТЕЛА згідно наведеного режиму застосування препарату.

	Режим дозування	Максимальна добова доза
1-21 день	15 мг двічі на добу	30 мг
22 день і далі	20 мг один раз на добу	20 мг

Тривалість лікування визначається індивідуально після ретельної оцінки користі від застосування та потенційного ризику розвитку кровотеч. Рішення про короткострокову терапію (принаймні протягом 3 місяців) приймається, виходячи з наявності тимчасових факторів ризику (наприклад, нещодавно перенесена операція, травма, іммобілізація), а стосовно довгострокової – на підставі стійких факторів ризику або ідіопатичного ТГВ чи ТЕЛА. У разі пропуску таблетки Ксарелто® по 15 мг під час лікування по 15 мг препарату двічі на добу (1-21 день) пацієнт повинен негайно прийняти дозу Ксарелто®, щоб забезпечити прийом 30 мг Ксарелто® на добу. У цьому випадку можна прийняти одночасно 2 таблетки по 15 мг. Наступного дня слід продовжити звичайний режим по 15 мг двічі на добу, як рекомендовано. У випадку пропуску прийому таблетки під час режиму лікування один раз на добу (22 день і далі) 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. **Спосіб застосування.** Для перорального застосування. Таблетки слід вживати під час їжі. Для пацієнтів, які не мають змоги проковтнути цілу таблетку, препарат Ксарелто® може бути подрібнений та змішаний з водою або їжею м'якої консистенції, такою як яблучне пюре, безпосередньо перед прийомом перорально. Після призначення пацієнту таблеток Ксарелто® 15 мг чи 20 мг у подрібненому стані препарат у вказаному вигляді необхідно приймати у безпосередньому зв'язку з введенням їжі. Таблетки Ксарелто® у подрібненому вигляді можуть бути введені через шлунковий зонд. Правильне розташування зонду у шлунку має бути перевірено перед введенням Ксарелто®. Подрібнені таблетки слід вводити з невеликою кількістю води через шлунковий зонд, після чого зонд слід промити водою. Після призначення пацієнту таблеток Ксарелто® 15 мг або 20 мг у подрібненому стані, препарат у вказаному вигляді необхідно ввести через зонд одразу після ентерального харчування.
Категорія відпуску: За рецептом. **Заявник:** Байєр Фарма АГ, Мюллерштрассе, 170-178, 13342, Берлін, Німеччина. **Дата останнього перегляду інструкції** – 24.02.2016.

* Під виразом «докази та досвід» маються на увазі результати досліджень ROCKET AF та XANTUS
[a] У дослідженні ROCKET AF для пацієнтів із помірною нирковою недостатністю середнього ступеня (КлКр 30-49 мл/хв) доза Ксарелто® становила 15 мг.

Література:
1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 2. Tamayo et al: Bleeding in rivaroxaban users with AF Clin. Cardiol. 38, 2, 63–68 (2015). 3. A. John Camm et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation, European Heart Journal 2015, doi: 10.1093; 4. Keith A.A. Fox, Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment, European Heart Journal (2011) 32, 2387–2394

LUA.MKT.11.2017.0023

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

Кардіоонкологія – новий напрямок в Україні: принципи мультидисциплінарного підходу

На базі ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ) був створений Експертний консультативно-діагностичний центр із кардіоонкології (далі – Центр), фахівці якого можуть надавати всю необхідну кардіологічну допомогу онкологічним хворим (переважно амбулаторну, але за потреби й стаціонарну). Про те, як розвивається сьогодні в Україні нова галузь медицини – кардіоонкологія, наш кореспондент бесідувала з керівником відділу клінічної фармакології ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктором медичних наук С.М. Кожуховим.

С.М. Кожухов

? Сергію Миколайовичу, пропоную спочатку охарактеризувати в цілому проблему, що пов'язана з кардіотоксичним впливом протипухлинної терапії. Отже, що таке кардіотоксичність, які її основні прояви?

– Є декілька визначень кардіотоксичності, але всі вони відображають як прямий несприятливий вплив протиракового лікування на кардіоміоцити у вигляді серцевої недостатності (СН) та порушень ритму, так і непрямі ефекти, пов'язані зі зміною кардіогемодинаміки (клапанні порушення) чи тромбозами.

Розрізняють декілька типів кардіотоксичності:

1. Гостра кардіотоксичність розвивається миттєво під час введення та/або до 2-3 днів після застосування хіміотерапії та може трансформуватися в ранню (від перших тижнів до 1 року). Частота виявлення – близько 11%. Клінічно гостра чи рання кардіотоксичність може проявлятися болем у грудях, серцебиттям, а з патофізіологічного погляду це міоперикардит – наслідок набряку міофібрил і перикардіального мезотелію. На електрокардіограмі розпізнається як синусова тахікардія, передсердні та шлуночкові екстрасистоли, надшлуночкові тахікардії. Гостра лівошлуночкова СН проявляється дуже рідко, й вона, як правило, зворотна.

2. Пізня кардіотоксичність трапляється набагато рідше, іноді маніфестує через рік після застосування останньої дози протиракових лікарських засобів, але може виникнути навіть через 6-10 років після введення препаратів. Факторами ризику є інші кардіотоксичні впливи, медіастинальна променева терапія, старший вік, анамнез кардіоваскулярних захворювань.

? Які серцево-судинні ускладнення найчастіше виникають при проведенні протиракової терапії?

– Виділяють такі основні серцево-судинні ускладнення, що виникають унаслідок дії протипухлинної терапії: дисфункція міокарда лівого шлуночка та СН; захворювання коронарних артерій, ішемічна хвороба серця (зокрема гострий коронарний синдром); ураження клапанів серця; аритмії, особливо у разі застосування препаратів, які подовжують інтервал QT; артеріальна гіпертензія; тромбоемболічні ускладнення; пошкодження периферичних артерій та інсульт; легенева гіпертензія; захворювання перикарда.

Це далеко не повний перелік, оскільки в реальну клінічну практику впроваджуються протипухлинні препарати з новими механізмами дії, та ми ще не маємо досвіду їхнього тривалого використання та спостереження.

? Які ускладнення при проведенні поліхіміотерапії трапляються найчастіше?

– Найчастіше виявляються дисфункція міокарда лівого шлуночка та СН. Клінічні прояви можуть з'явитися одразу ж після експозиції, але іноді маніфестують через роки.

Пацієнти, котрі в дитячому віці перенесли рак і отримували лікування антрациклінами та/або медіастинальну променеву терапію, мають у 15 разів вищу ймовірність виникнення СН. У дорослих пацієнтів із серйозними серцево-судинними факторами ризику наявний несприятливий короткотривалий прогноз щодо розвитку СН. За даними клінічних досліджень, реальна поширеність дисфункції міокарда лівого шлуночка становить 9% протягом перших 12 міс.

Також слід зазначити негативний вплив променевої терапії на розвиток СН. Наприклад, у пацієнтів із раком грудної залози ризик кардіотоксичності є найвищим при поєднанні лівобічного променевого лікування та протипухлинних препаратів із потенційно кардіотоксичною дією, що свідчить про їхній несприятливий синергічний ефект на міокард. Із патофізіологічної точки зору це – значний інтерстиційний фіброз міокарда. Систолічна дисфункція зазвичай спостерігається при поєднанні радіотерапії з антрациклінами. Крім того, СН може посилюватися/прогресувати за рахунок супутнього впливу променевого лікування на клапанний апарат серця та розвиток захворювання коронарних судин.

Окремо слід зупинитися на тромбоемболічних ускладненнях. Якщо у хворих на рак внутрішньоартеріальні тромбоутворення трапляються рідко (близько 1%) у вигляді гострого коронарного синдрому, порушень мозкового кровообігу, то венозні тромбози та тромбоемболії діагностують у 20% госпіталізованих пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Часто венозні тромбоемболії діагностують випадково при застосуванні візуалізаційних методів досліджень, адже з клінічної точки зору майже 50% венозних тромбоемболій є асимптомними.

? Цілком логічно присвятити частину нашої бесіди історії розвитку кардіоонкології у світі. Як усе починалося?

– Перші кардіологічні відділи в онкологічних центрах з'явилися в США приблизно 15-20 років тому. Це було зумовлено проблемою токсичного впливу на міокард препаратів анти-HER2+ у пацієнток із раком грудної залози та застосуванням інгібіторів тирозинкінази. Вдалося досягти таких результатів: хворі почали отримувати протиракову терапію в повному обсязі, покращилась якість життя. Досвід почав швидко поширюватися. У 2007 р. відбулася перша конференція з кардіоонкології (Houston, США), а 2009 р. було засноване Міжнародне кардіоонкологічне товариство. У 2016 р. Європейським товариством кардіологів було видане перше керівництво «Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology».

На сьогодні взірцем кардіоонкології є США. У кожному штаті функціонують кардіоонкологічні відділення, також наявні декілька великих регіональних центрів при університетських клініках та інститутах. Запроваджено цільові державні програми для вивчення питань кардіотоксичності при проведенні протипухлинного лікування.

У Західній Європі ситуація від країни до країни відрізняється. Найбільший досвід отриманий в Італії, Швейцарії, Іспанії. Є окремі центри та відділення при великих клініках і шпиталях. У Східній Європі питання кардіоонкологічної допомоги називати пріоритетним поки що рано.

На сучасному етапі кардіоонкологія стає ще актуальнішою, оскільки технології лікування раку значно розвинулися, виживаність пацієнтів покращилася, й це збільшує потребу в підтримувальній терапії. Слід зауважити, що при виявленні та лікуванні окремих локалізацій раку на ранніх стадіях рівень виліковності наближається до 100%, і вкрай важливо, щоб хворі, яким вдалося врятувати життя, могли насолоджуватися ним повною мірою, а не боротися надалі з наслідками протипухлинної терапії. Крім того, збільшується частка осіб із супутніми захворюваннями, тож проблема кардіотоксичності може виходити на перший план.

? Чи є керівництва, які регламентували б роботу кардіоонкологічних відділень?

– У серпні 2018 р. вийшло перше керівництво Європейського товариства кардіологів «Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation: A report from the ESC Cardio-Oncology council», в якому на основі досвіду США й окремих країн Європи наведені головні принципи організації кардіоонкологічної допомоги: для чого це потрібно, що для цього необхідно, структура, штат, обладнання, принципи мультидисциплінарного підходу тощо.

? Як розвивається кардіоонкологія в Україні?

– Ідея розвитку цього напряму в Україні належить співробітникам відділу клінічної фармакології ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, й ця діяльність почалася 2016 р. із планування наукової тематики відділу, адже питання кардіоонкології тісно пов'язані з клінічною фармакологією. Оскільки кардіоонкологія – це нова субспеціалізація, то для здобуття досвіду співробітники відділу проходили стажування в Національному інституті раку МОЗ України, отримували другу спеціалізацію із клінічної онкології та, нарешті, стажувалися у передових центрах – Європейському інституті онкології (Мілан, Італія), університетській клініці «Інзельшпиталь» (Берн, Швейцарія).

Необхідність концентрування уваги на проблемах, що пов'язані з токсичним впливом протипухлинних засобів, зумовлена сумною статистикою: в Україні щороку лікарі реєструють близько 130 тис. пацієнтів з онкологічними захворюваннями (торік – 143 тис.). За даними МОЗ, нині у країні є понад мільйон хворих на рак. При цьому онкологічна патологія посідає друге місце серед причин смертності населення.

Україна друга в Європі за темпами поширення раку. За останні 10 років у нашій країні відзначають невпинну тенденцію до зростання рівня захворюваності на злоякісні новоутворення з щорічним підвищенням приблизно на 3%.

Протипухлинні препарати одночасно з основною антинеопластичною дією часто чинять токсичний вплив на серце. Тому сьогодні клінічна фармакологія, крім дослідження основних властивостей нових лікарських засобів, також займається вивченням їхніх негативних ефектів, зокрема кардіотоксичності як у короткі, так і віддалені терміни.

Цьогоріч у межах XIX Національного конгресу кардіологів України було проведено секцію «Кардіоонкологія в реальній клінічній практиці: стратегії профілактики та лікування серцево-судинних ускладнень у онкологічних хворих», в якій брали участь кардіологи, онкологи та спеціалісти з функціональної діагностики. Зі вступним словом на секції виступив директор ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, академік В.М. Коваленко, який зазначив важливість розвитку кардіоонкології, необхідність співпраці у цьому напрямі з Європейським товариством кардіологів та імплементації рекомендацій товариства з кардіоонкології. Володимир Миколайович підкреслив, що це перший захід у сфері кардіоонкології в Україні, й увага лікарів до нього підтвердила актуальність проблеми.

? Які завдання стоять наразі перед спеціалістами у галузі кардіоонкології? Які хворі отримують консультації в Центрі?

– Кардіоонколог – це лікар, який виявляє, лікує та запобігає серцево-судинним подіям у хворих на рак до, під час та після протипухлинного лікування. Його головне завдання – корекція кардіоваскулярних захворювань і кардіотоксичних ускладнень, що є бар'єром для проведення протиракової терапії в повному обсязі. Ще один важливий пункт – консультація пацієнта кардіологом перед виконанням комплексних протипухлинних заходів: оперативного втручання, поліхіміотерапії та променевого лікування. Це дає можливість виявити фактори ризику серцево-судинних ускладнень, провести відповідну профілактику, а в осіб із кардіоваскулярними захворюваннями – призначити або переглянути терапію, тобто максимально підготувати до неї.

Не менш важливе завдання кардіоонкології полягає в моніторингу кардіотоксичності у процесі та після проведення протипухлинної терапії, насамперед у пацієнтів високого ризику, оскільки ускладнення можуть виникати як негайно після введення першої дози протипухлинного препарату, так і через тривалий час (рання та пізня кардіотоксичність відповідно). Довгочасне спостереження є необхідним для хворих, які отримали поліхіміотерапію та/або променеве лікування, адже в деяких випадках кардіотоксичність може проявитися через 5 і 10 років після завершення усіх терапевтичних заходів.

Протягом останніх двох років ми надаємо консультативну допомогу онкологічним хворим зі всієї України. Передусім консультуємо та спостерігаємо за станом пацієнтів, у яких під час проведення поліхіміотерапії, таргетного та променевого лікування виникли серцево-судинні ускладнення. Крім того, перед онкологом/хіміотерапевтом могло постати питання: призупинити життєво важливу терапію, перейти на прийом препаратів, які є менш кардіотоксичними (але також можуть бути недостатньо ефективними), або взагалі використовувати паліативне лікування? Результати нашої роботи нещодавно були опубліковані в журналі *OncoReview* (Kozhukhov S., Dovganych N., Smolanka I., Lyhyrda O. Cardio-oncology in Ukraine: experience at Strazhesko Institute of Cardiology, 2018; 8 (3): 65-69).

? Як розвивається співпраця Центру з українськими онкологами?

– Цей напрям роботи активізувався, зацікавленість обох сторін є очевидною. Ми почали тісно співпрацювати з Національним інститутом раку МОЗ України, а також іншими профільними установами. Більшість онкологів, які вже об'єднали зусилля з кардіологами, зрозуміли важливість і необхідність цієї співпраці, що є важливою умовою забезпечення онкологічних пацієнтів адекватною супроводжувальною терапією. Ми плануємо проведення спільних з онкологами науково-практичних заходів.

Звичайно, якщо аналізувати в історичному аспекті, то були часи, коли співпраці кардіологів та онкологів заважали непорозуміння. І навіть відбувалося протистояння. На сьогодні всі суперечності успішно вирішуються, й ми маємо надію, що знаходимося на шляху до втілення командного підходу у веденні онкологічних хворих із високим ризиком серцево-судинних ускладнень.

? Як має здійснюватися командний підхід у лікуванні онкологічних хворих у реальній практиці?

– Командний підхід передбачає співпрацю онколога не тільки з кардіологом, але й із гематологом, психіатром, психотерапевтом та іншими спеціалістами. Після встановлення діагнозу онкологічного захворювання й до проведення протипухлинного лікування пацієнт має бути оглянутий кардіологом на предмет виявлення та модифікації серцево-судинних факторів ризику, а за наявності таких захворювань – їхньої медикаментозної корекції. Онколог/хіміотерапевт призначає поліхіміотерапію (у разі потреби разом із радіологом – променеве лікування), а за наявності факторів ризику кардіотоксичності спрямовує до кардіолога. У процесі проведення поліхіміотерапії в певні проміжки часу виконують моніторинг показників серцево-судинної системи (електро-, ехокардіографія), за потреби – профілактику чи лікування серцево-судинних ускладнень. Відомо, що під час протипухлинного лікування можуть виникати значні зрушення з боку показників крові (лейкоцитопенія, анемія, тромбоцитопенія), тоді необхідною може бути консультація гематолога.

Часто пацієнти з онкозахворюваннями потребують психологічної допомоги та соціальної адаптації. Після закінчення протипухлинного лікування вони мають спостерігатися лікарем первинної ланки для моніторингу рецидиву раку чи виникнення проявів кардіотоксичності. Це ідеальний варіант мультидисциплінарної командної роботи, й до цього потрібно прагнути (рис.).

Наприкінці бесіди хочу зазначити, що на базі нашого інституту є абсолютно всі інструменти для надання якісної високоспеціалізованої допомоги онкологічним хворим. І головне – є розуміння необхідності міждисциплінарної взаємодії для покращення якості життя та підвищення виживання онкологічних хворих, що нами й демонструється на прикладі тісної співпраці ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України та Національного інституту раку МОЗ України.

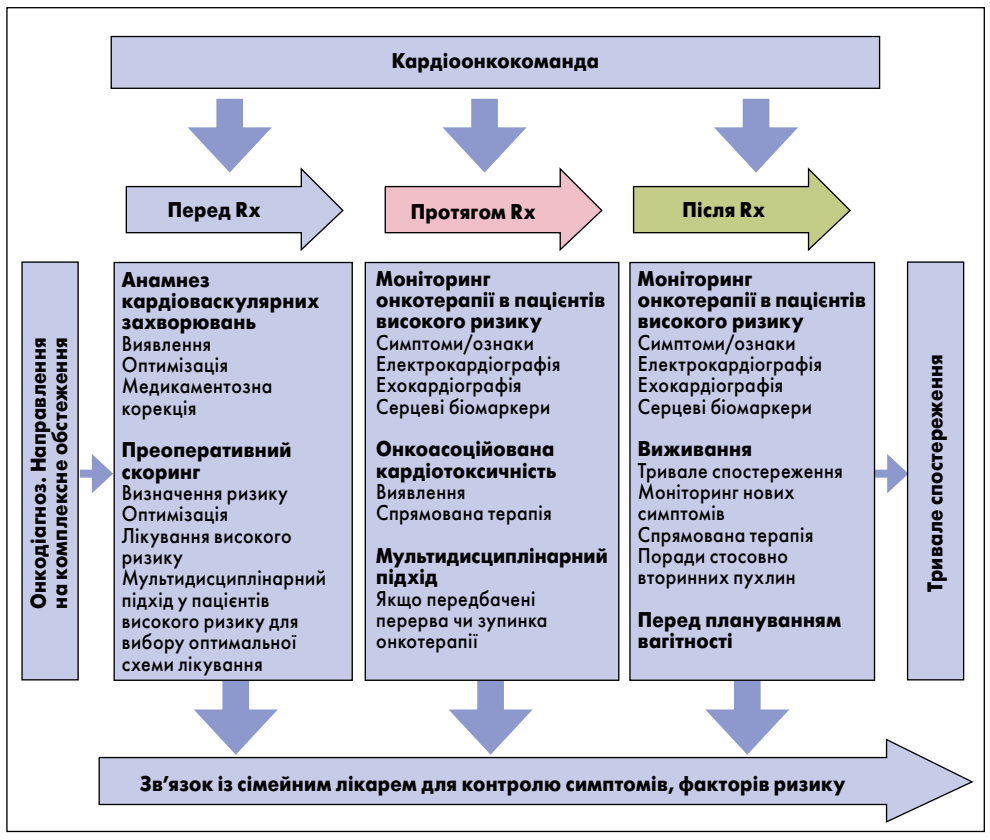


Рис. Алгоритм роботи кардіоонкокоманди

Підготувала ***Наталя Очеретяна***

Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

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

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

Фамилия, имя, отчество .....

.....

.....

Специальность, место работы .....

.....

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

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

Подпись _____

Нам важно знать ваше мнение!

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

Назовите три лучших материала номера .....
1. .....
2. .....
3. .....

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

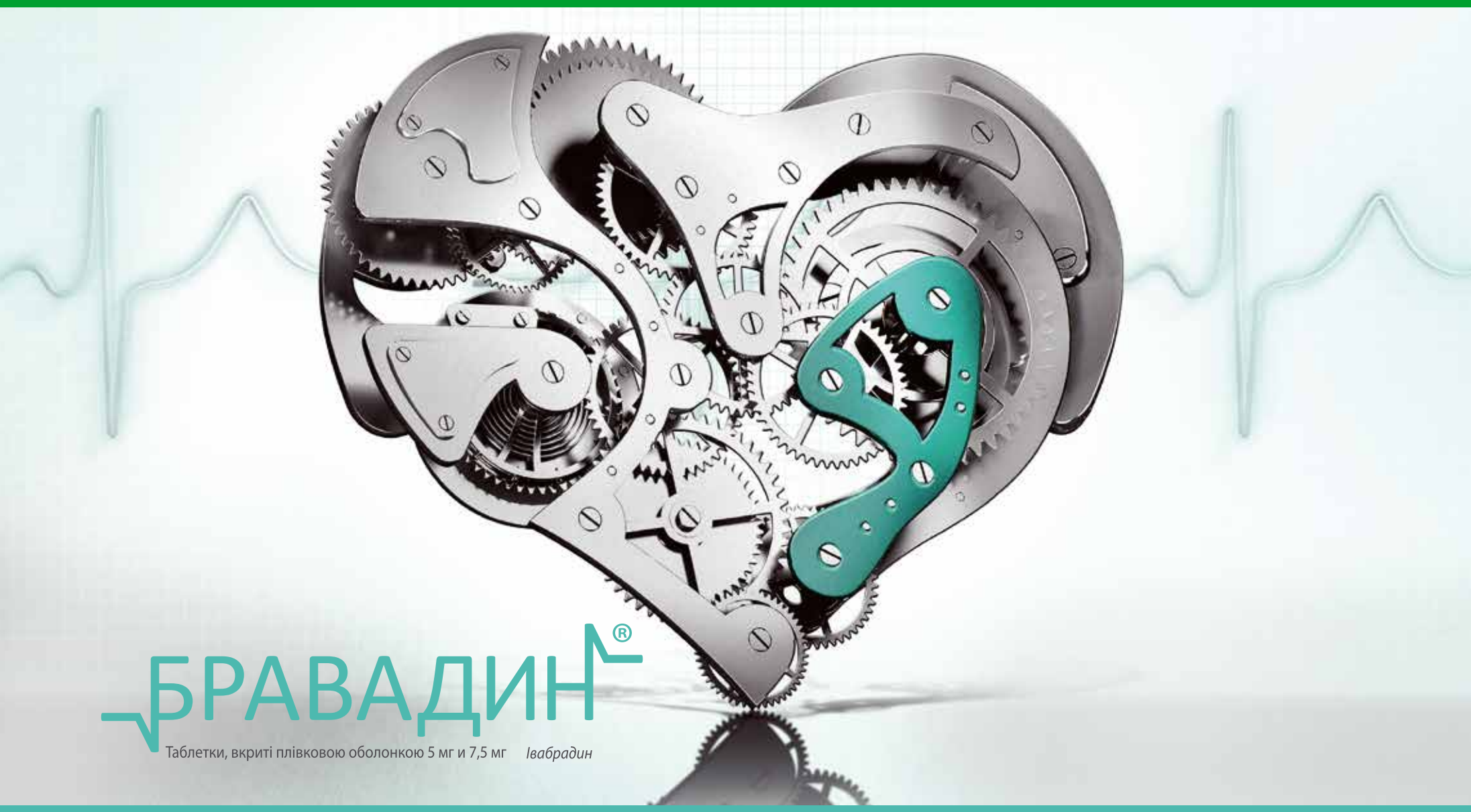
Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть? .....
.....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Кардиология, ревматология, кардиохирургия»? .....

На какую тему? .....
.....

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

Довіра препартам КРКА — це довіра якості, ефективності та безпечності, що засновані на десятиріччах клінічних досліджень[1,2]



РИТМ ПІД КОНТРОЛЕМ

Коротка інструкція для застосування препарату Бравадин:
Діюча речовина: івабрадин; 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 5 мг івабрадину, що еквівалентно 5,39 мг івабрадину гідрохлориду, або 7,5 мг івабрадину, що еквівалентно 8,085 мг івабрадину гідрохлориду. ***Допоміжні речовини:*** лактоза, магнію стеарат, крохмаль кукурудзяний, мальтодекстрин, кремнію діоксид колоїдний, гіпромелоза; плівкова оболонка: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), тальк, пропіленгліколь, заліза оксид жовтий (Е172), заліза оксид червоний (Е 172). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакологічна група.** Кардіологічні засоби. Інші кардіологічні засоби. Код АТХ С01ЕВ17. **Фармакологічні властивості.** Фармакологічні. Механізм дії. Івабрадин – це речовина, яка знижує частоту серцевих скорочень (ЧСС), діючи на водія ритму серця шляхом селективного та специфічного інгібування I f-каналів, що контролює спонтанну діастолічну деполяризацію на рівні синусового вузла, регулюючи ЧСС. Івабрадин діє виключно на синусовий вузол та не впливає на внутрішньопередсердну, атріовентрикулярну і внутрішньошлуночкову провідність, скоротність міокарда й реполяризацію шлуночків. Івабрадин також може взаємодіяти з h-каналами сітківки ока, який схожий за структурою з f-каналами синусового вузла серця. **Фармакодинамічні ефекти.** Основною фармакодинамічною властивістю івабрадину є вибіркове дозозалежне зниження ЧСС. Абсорбція та біодоступність. Після прийому івабрадин швидко та майже повністю всмоктується. При застосуванні натще максимальна концентрація (Cmax) в плазмі крові досягається через 1 годину. Біодоступність івабрадину становить майже 40 %, що зумовлено ефектом першого проходження через травний тракт і печінку. Препарат рекомендується приймати під час їди. Метаболізм. Івабрадин екстенсивно метаболізується в печінці та кишечнику шляхом окислення системою цитохрому Р450 3А4 (CYP3A4). Основним активним метаболітом івабрадину є його N-десметильований дериват (S18982), концентрація якого становить 40% від концентрації івабрадину гідрохлориду. Висновок. Основний період напіввиведення івабрадину становить 2 години, а ефективний період напіввиведення – 11 годин. Екскреція метаболітів відбувається однаковою мірою із сечею та калом. **Клінічні характеристики. Показання.** Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії. Івабрадин показаний для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця, нормальним синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥ 70 уд/хв. Препарат слід призначати: пацієнтам, які мають протипоказання чи обмеження до застосування бета-адреноблокаторів; у комбінації з бета-адреноблокаторами пацієнтам, стан яких належно не контролюється при застосуванні оптимальної дози бета-адреноблокаторів. Лікування хронічної серцевої недостатності. Івабрадин показаний при хронічній серцевій недостатності II–IV класу (за класифікацією NYHA) із систолічною дисфункцією пацієнтам з синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥ 75 уд/хв у поєднанні зі стандартною терапією, включаючи терапію бета-блокаторами, або при протипоказанні чи поганій переносимості бета-блокаторів. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-яких допоміжних речовин. ЧСС у стані спокою < 70 уд/хв до початку лікування. Кардіогенний шок. Гострий інфаркт міокарда. Тяжка артеріальна гіпотензія (АД <90/50 мм рт. Ст.). Тяжка печінкова недостатність. Синдром слабкості синусового вузла. Синоатріальна блокада. Нестабільна або гостра серцева недостатність. Наявність у пацієнта штучного водія ритму (ЧСС контролюється виключно за допомогою штучного водія ритму). Нестабільна стенокардія. АВ-блокада III ступеня. Комбінація з інгібіторами Р450 3А4 сильної дії: протигрибкові препарати – похідні азолу (кетоконазол, ітраконазол), макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), інгібітори ВІЛ-протеази (нелфінавір, ритонавір) і нефазодон. Вагітність, період годування груддю. Також протипоказано жінкам дітородного віку, які не застосовують належні заходи контрацепції. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Бравадин® призначають дорослим. Таблетки приймають перорально два рази на добу: вранці та ввечері під час їди. Таблетку препарату Бравадин® 5 мг можна розділити на рівні дози. Таблетка препарату Бравадин® 7,5 мг не підлягає поділу. **Побічні реакції.** Найчастіші побічні реакції івабрадину – зорові феномени (фосфен) та брадикардія – є дозозалежними та зумовлені його фармакологічним механізмом дії. Під час лікування можуть проявлятися нижчезазначені побічні реакції, які за частотою розподілені таким чином: дуже часто ≥ 1/10часто (≥ 1/100, <1/10); нечасто (≥ 1/1000, <1/100); рідко (≥ 1/10000, <1/1000); дуже рідко (< 1/10000); невідомо (неможливо визначити за з наявною інформацією). ***З боку системи крові та лімфатичної системи.*** Нечасто: еозинофілія. ***З боку обміну речовин, метаболізму.*** Нечасто: підвищення рівня сечової кислоти в плазмі крові. Неврологічні розлади. Часто: головний біль, зазвичай під час першого місяця лікування; запаморочення, ймовірно пов'язане з брадикардією. Нечасто: непритомність, вірогідно пов'язана з брадикардією. ***З боку органів зору.*** Дуже часто: зорові феномени (фосфен). Часто: розмитий зір. Нечасто: диплопія, порушення зору. ***З боку органів слуху та вестибулярного апарату.*** Нечасто: вертиго. Кардіальні порушення. Часто: брадикардія, АВ-блокада I ступеня (на ЕКГ – подовження інтервалу PQ), шлуночкова екстрасистолія, фібриляція передсердь. Нечасто пальпітація, надшлуночкова екстрасистолія. Дуже рідко: АВ-блокада II та III ступеня, синдром слабкості синусового вузла. ***З боку судин.*** Часто: неконтрольований артеріальний тиск. Нечасто: артеріальна гіпотензія, вірогідно пов'язана з брадикардією. ***З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:*** Нечасто: диспное. ***З боку шлунково-кишкового тракту.*** Нечасто: нудота, закреп, діарея, біль в абдомінальній ділянці. ***З боку шкіри і підшкірної клітковини.*** Нечасто: ангіоневротичний набряк, висип. Рідко: еритема, свербіж, кропив'янка. ***З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини.*** Нечасто: м'язовіспазми. ***Загальні розлади.*** Нечасто: астенія, вірогідно пов'язана з брадикардією; втома, вірогідно пов'язана з брадикардією. Рідко: нездужання, вірогідно пов'язане з брадикардією. ***Дослідження.*** Нечасто: підвищення рівня креатиніну в плазмі крові, подовження інтервалу QT на ЕКГ. Частота проявів побічних реакцій, виявлених за допомогою спонтанних повідомлень, розрахована за даними клінічних досліджень. **Термін придатності** 2 роки. **Умови зберігання.** Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 14 таблеток у блістері, по 2 або по 4 або по 6 блістерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** КРКА, д.д., Ново место, Словенія / KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

2018-0034594

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

ТОВ «КРКА УКРАЇНА» 01015, Україна, м.Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42, Тел.: +38044 354-26-68, факс: +38044 354-26-67, веб-сайт: www.krka.ua, эл. почта: info.ua@krka.biz

KRKA

Наші високі технології та знання для створення ефективних та безпечних прапаратів найвищої якості.

Хроническая сердечная недостаточность: можем ли мы улучшить прогноз?

По материалам XIX Национального конгресса кардиологов Украины (26-28 сентября 2018 года, г. Киев)

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – серьезная медико-социальная и финансовая проблема. В мире насчитывается более 23 млн пациентов с данной патологией (Ambrosy A.P. et al., 2014). Затраты развитых стран, напрямую связанные с ХСН, составляют 2-3% всего бюджета здравоохранения (Bui A.L. et al., 2011). В рамках конгресса особый интерес аудитории вызвало выступление доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника отдела некоронарных заболеваний миокарда ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины Д.В. Рябенко.

На сегодняшний день есть три группы препаратов, которые оказывают положительное влияние на прогноз выживаемости пациентов. Это ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), добавление которых к диуретику и дигоксину позволило повысить данный показатель на 17% и уменьшить число госпитализаций на 30%. Следующим прорывом было внедрение β-адреноблокаторов (БАБ) с улучшением прогноза на 35%, а затем применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) или альдостерона – еще на 30% (Gordin J.S. et al., 2016). Таким образом, использование трех групп лекарственных средств улучшило двухлетний прогноз выживаемости пациентов на 50% и снизило риск госпитализаций на 64%.

Несмотря на достигнутые результаты, проблема поиска новых подходов терапии ХСН по-прежнему актуальна (Heart Disease and Stroke Statistics, 2016).

Лечение ХСН как синдрома не может быть полностью эффективным, поскольку сердечная недостаточность (СН) – осложнение, возникающее на фоне целого ряда заболеваний, коморбидных патологий. Существует ряд сопутствующих состояний, которые могут быть причиной СН, другие вызывают обострение, декомпенсацию. Но есть также коморбидные, сопутствующие состояния, которые затрудняют терапию пациентов. Это чаще всего депрессия, болезнь Альцгеймера, деменция. Также встречаются заболевания, симптомы которых нередко воспринимаются как таковые ХСН. Их необходимо выявить, устранить и только потом говорить о наличии у пациента СН.

Наиболее частыми причинами развития ХСН считаются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ). Согласно исследованию UNIVERS, которое включало 2800 пациентов из 35 городов Украины, ИБС (с/без АГ) приводит к возникновению ХСН в 60% случаев (Воронков Л.Г., 2012). Однако даже после диагностики коронарогенной СН стентирование проводилось только у 7,3% больных, аортокоронарное шунтирование (АКШ) – только у 5,4%. Более того, у многих лиц с СН сопутствующими являются острый коронарный синдром или субклиническая ишемия, а коронарографию во время госпитализации выполняют менее чем у 10% пациентов (Ambrosy A.P. et al., 2014).

В современном фармакологическом арсенале врача к активно используемым трем группам препаратов, модулирующих болезнь/прогноз – иАПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II (БРА), β-блокаторам, АМР, в настоящее время присоединилось еще два – ивабрадин и комбинированный препарат сакубитрил/валсартан (табл. 1).

иАПФ и ББ назначают всем пациентам, кроме тех случаев, когда присутствуют противопоказания. АМР / антагонисты альдостерона используются у больных, у которых, несмотря на лечение иАПФ и β-блокаторами, сохраняются симптомы ХСН II-IV функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), а также низкая фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ): ≤35%.

Согласно Европейской ассоциации кардиологов (ESC), к приему рекомендованы 5 иАПФ – каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл и 4 ББ – бисопролол, карведилол, метопролол (CR/XL) и небиволол (см. табл. 1). Американская ассоциация сердца (AHA) в своих показаниях расширяет список препаратов до 8 иАПФ и 4 ББ (табл. 2).

Основная стратегия терапии по рекомендациям обеих ассоциаций – достижение целевых высоких или максимально переносимых доз. Целевыми являются те, которые показали эффект по улучшению прогнозов. Так, 75% пациентов с ХСН, даже с гипотензией, способны достичь высоких терапевтических доз препаратов.

В соответствии со стратегией титрования, повышение доз иАПФ и БАБ не следует проводить одновременно. Приоритет необходимо определять индивидуально у каждого конкретного пациента. При наличии высокой частоты сердечных сокращений (ЧСС) и отсутствии задержки жидкости титрование начинают с БАБ. Если жидкость накапливается, рекомендуется начинать с иАПФ. Повышение дозы препарата можно и нужно начинать на амбулаторном этапе, но важно учитывать, что это дозволено лишь в том случае, если пациент адекватно переносил предыдущую.

Таблица 1. **Доказательно обоснованные дозы болезнь-модифицирующих препаратов в рандимизированных исследованиях по СН с низкой ФВ или вследствие инфаркта миокарда (ESC, 2016)**

Препарат	Стартовая доза	Максимальная доза
иАПФ		
Каптоприл	6,25 мг трижды в день	50 мг трижды в день
Эналаприл	2,5 мг дважды в день	10-20 мг дважды в день
Лизиноприл	2,5-5,0 мг/сут	20-35 мг/сут
Рамиприл	2,5 мг/сут	10 мг/сут
Трандолаприл	0,5 мг/сут	4 мг/сут
β-блокаторы		
Бисопролол	1,25 мг/сут	10 мг/сут
Карведилол	3,125 мг дважды в день	25 мг дважды в день
Метопролол (CR/XL)	12,5-25 мг/сут	200 мг/сут
Небиволол	1,25 мг/сут	10 мг/сут
БРА		
Кандесартан	4-8 мг/сут	32 мг/сут
Валсартан	40 мг дважды в день	160 мг дважды в день
Лозартан	50 мг/сут	150 мг/сут
АМР		
Эплеренон	25 мг/сут	50 мг/сут
Спиронолактон	25 мг/сут	50 мг/сут
Ингибитор рецепторов ангиотензина и неприлизина		
Сакубитрил/валсартан	49/51 мг дважды в день	97/103 дважды в день
Ингибитор If-каналов		
Ивабрадин	5 мг дважды в день	7,5 мг дважды в день

Таблица 2. **Препараты, рекомендованные при ХСН (ACC/AHA/HFSA, 2017)**

Препарат	Начальная доза	Максимальная доза
иАПФ		
Каптоприл	6,25 мг трижды в день	50 мг трижды в день
Эналаприл	2,5 мг дважды в день	10-20 мг дважды в день
Фозиноприл	5-10 мг/сут	40 мг/сут
Лизиноприл	2,5-5 мг/сут	20-40 мг/сут
Периндоприл	2 мг/сут	8-16 мг/сут
Квинаприл	5 мг дважды в день	20 мг дважды в день
Рапимприл	1,25-2,5 мг/сут	10 мг/сут
Трандолаприл	1 мг/сут	4 мг/сут
БРА		
Кандесартан	4-8 мг/сут	32 мг/сут
Лозартан	25-50 мг/сут	50-150 мг/сут
Валсартан	20-40 мг/сут	160 мг/сут
Ингибитор рецепторов ангиотензина и неприлизина		
Сакубитрил/валсартан	49/51 мг дважды в день (лечение следует начинать с 24/26 мг дважды в день)	97/103 мг дважды в день
Ингибитор If-каналов		
Ивабрадин	5 мг дважды в день	7,5 мг дважды в день
Антагонисты альдостерона		
Спиронолактон	12,5-25 мг/сут	25 мг/сут или дважды в день
Эплеренон	25 мг/сут	50 мг/сут
β-блокаторы		
Бисопролол	1,25 мг/сут	10 мг/сут
Карведилол	3,125 мг дважды в день	50 мг дважды в день
Карведилол CR	10 мг/сут	80 мг/сут
Метопролол CR/XL	12,5-25 мг/сут	200 мг/сут

Снижение дозы или отмена медикаментов приводит к ухудшению краткосрочного прогноза и повышает риск повторных госпитализаций. Лечение БАБ и иАПФ может быть продолжено даже при декомпенсации СН. При выраженной гипотензии, брадикардии, серьезном ухудшении симптомов (нарастание одышки, отеки, истощение) рекомендовано снижение дозы БАБ в два раза. Изменение дозировки или отмена иАПФ возможны в случае кашля, симптоматической гипотензии, ухудшения функции почек и гиперкалиемии.

Во время терапии лиц с ХСН следует избегать следующих ошибок – назначения большого количества препаратов, не являющихся важным звеном лечения, а также тех, которые могут привести к ухудшению состояния больного. Препаратами, которые не рекомендованы пациентам с симптомами СН и сниженной ФВ ЛЖ, являются тиазолидиндионы, нестероидные противовоспалительные препараты или ингибиторы ЦОГ-2, антагонисты кальция (дилтиазем или верапамил), комбинация БРА + иАПФ + АМР.

Дополнительные возможности в терапии пациентов с ХСН появились с открытием If-каналов и ивабрадина. Механизм действия препарата заключается в селективном и специфическом ингибировании If-каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС. Ивабрадин оказывает селективное воздействие на синусовый узел, не влияя на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, а также сократительную способность миокарда и реполяризацию желудочков.

Основным фармакодинамическим свойством ивабрадина является специфическое, дозозависимое уменьшение ЧСС. Степень блокады и влияния лекарственного средства зависят от исходной ЧСС пациента. Чем она выше, тем больше эффект.

По данным исследования SHIFT, которое включало более 6500 лиц с ФВ ЛЖ ≤35% (ФК II-III), ЧСС ≥70 уд./мин, применение ивабрадина по 7,5 мг дважды в день в течение 23 месяцев снижало риск сердечно-сосудистой (СС) смерти и госпитализации СН на 18% (Bohm M. et al., 2010). Результаты субанализа в подгруппе пациентов с ЧСС ≥75 уд./мин (n=4150) еще более значимы (рис.). Согласно данным испытания BEAUTIFUL (результаты получены только в подгруппе больных с ЧСС ≥70 уд./мин), ивабрадин уменьшал число госпитализаций вследствие фатального или нефатального инфаркта миокарда на 36%, коронарных реваскуляризаций – на 30% (Fox K. et al., 2008).

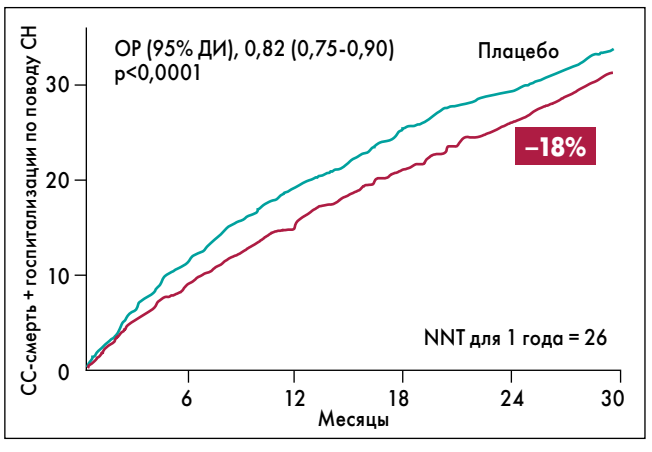


Рис. Влияние ивабрадина на СН

Примечания: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; NNT – число больных, которых необходимо лечить.

Рекомендовано начинать прием ивабрадина пациентам в возрасте до 75 лет в дозе 5 мг два раза в день, от 75 лет – 2,5 мг дважды в день. Максимальная дозировка – 7,5 мг/сут.

Согласно рекомендациям ESC, ивабрадин назначают лицам с СН с синусовым ритмом, ФВ ЛЖ ≤35% (ФК II-III) и у которых, несмотря на лечение целевыми (или максимально переносимыми) дозами БАБ, иАПФ и АМР/альдостероном, сохраняются ЧСС ≥70 уд./мин и симптомы ХСН (ФК II-IV по NYHA). Также ивабрадин применяют в случае, если пациенты не переносят терапию БАБ. В заключение стоит подчеркнуть, что препарат был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 2015 г.

Подготовила ***Юлия Паламарчук***

Місце хондропротекторів у сучасній ревматології

С.І. Сміян

Д.Г. Рекалов

С.Х. Тер-Вартаньян

Незважаючи на те що ревматоїдні захворювання (РЗ) відрізняються за етіологією, усі вони супроводжуються руйнуванням суглобових хрящів, що своєю чергою актуалізує питання профілактики, хондропротекції та знеболювання.

Під час науково-практичної конференції Асоціації ревматологів України «Ревматоїдний артрит та споріднені з ним хвороби: локальні та системні ураження. Стратегія персоніфікованого лікування», яка проходила 28-29 листопада 2018 р. у Києві, про місце хондропротекторів у ревматології доповіла **завідувач Університетською лікарнею Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук, професор С.І. Сміян.**

Світлана Іванівна зауважила, що руйнування хрящів суглобів при РЗ є переважно результатом підвищеної експресії та активності протеолітичних ферментів. Оскільки вони зазвичай беруть участь у ремоделюванні суглобової тканини, зміна рівноваги між анаболічною та катаболічною активністю відбувається при дегенеративних захворюваннях як відповідь на ненормальне механічне навантаження у поєднанні з генетичними аномаліями. Запальний синовіум є основним джерелом цитокін-індукованих протеїназ при запальних станах. Своєю чергою, з-поміж протеїназ, що провокують дегенерацію хряща, найвагомішими є колагенази (матриксна металопротеїназа, ММП-1, ММП-8, ММП-13); желатинази (ММП-2, ММП-9); стромелезин-1 (ММП-3); ММП-10, подібний до ММП-3 (активізує про-колагенази, виявляється у синовіальних рідинах та суглобовій тканині, виробляється *in vitro* як синовією, так і хондроцитами у відповідь на запальні цитокіни); ММП-14, ММП-16, ММП-28.

Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що хондроцити продукують ряд медіаторів запалення, таких як інтерлейкін-1-бета (IL-1β) та фактор некрозу пухлин (TNF-α), що наявні у тканинах та рідинах суглобів при запальних і дегенеративних захворюваннях. Хондроцити реагують на ці прозапальні цитокіни шляхом збільшення синтезу протеїназ, простогландинів та оксиду азоту (NO). Перше визнання IL-1 як регулятора функції хондроцитів зумовлене, головним чином, доведеним фактом індукування синтезу хрящ-деградучих протеїназ.

IL-1, TNF-α, ММП-1, ММП-3, ММП-8, ММП-13, а також продукти розщеплення колагену II типу локалізуються у хрящі. Крім того, хондроцити експресують кілька хемокінів, а також рецептори хемокіну, які можуть брати участь у катаболізмі хряща. IL-1β, зокрема, індукує інші прозапальні цитокіни, наприклад IL-17, що має подібний вплив на хондроцити. Нещодавно виявлено цитокін IL-32, який індукує TNF-α, IL-1β, IL-6 та сприяє TNF-α-залежному запаленню та втраті протеоглікану хряща.

Зміни хряща та запалення синовії зумовлюють деградацію хряща та біль. Такі метаболічні фактори, як ожиріння, підвищення тригліцеролів, зниження ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), високий рівень глюкози та підвищений артеріальний тиск чинять вплив на пускові клітини та сигнальні фактори (адипоцити та їхні макрофаги, інтерлейкіни, β-клітини, глюкозу, інсулін, селектини, клітини ендотелію), наслідком чого є пригнічення анаболічної активності хряща на користь катаболізму (Berenbaum F. et al., 2017).

Остеоартроз (ОА) – захворювання суглобів, яке є найпоширенішою формою артриту; спричиняється цілим рядом причин та може завершуватися загальним руйнуванням суглобів і багатьох клітин навколо них (Lane N.E. et al., 2016). Відповідно до сучасних підходів щодо ведення ОА, пацієнтам слід регулярно відвідувати лікарів первинної допомоги для обстеження та коригування лікування. Своєю чергою, клініцисти мають володіти загальним розумінням патогенезу ОА, факторів ризику, діагностики та терапії (Schmidt T.W., 2018). Зокрема, профілактичні заходи є доцільними при нормальному стані (за відсутності захворювання), тоді як при початкових проявах необхідно вживати заходів щодо запобігання розвитку ОА (фізичні вправи). Натомість, на початкових стадіях перебігу захворювання вони мають бути спрямовані на уповільнення темпу прогресування та відновлення з метою запобігання протезування суглобу (Poulet B., 2017).

Доповідач нагадала, що факторами ризику при ОА є травма, зміщення, перенавантаження, вік, ожиріння, метаболічний синдром, генетична схильність, стать. Структурні зміни синовії при ОА представлені синовітом, ангіогенезом, пошкодженням нервів, яке спричиняє дегенеративні зміни хряща, з боку кісток – склероз остеофітів та ураження кісткового мозку, що проявляється больовим синдромом.

Так званий парадокс ефективності полягає в тому, що основна частка (75%) загального впливу лікування ОА пояснюється симптоматичною, а не структурно-модифікувальною дією, що зумовлює частий дисонанс між висновками та результатами клінічних досліджень (РКД). Рекомендації Міжнародного товариства з вивчення остеоартрозу (OARSI) щодо хворобомодифікувального ефекту наголошують на зниженні темпів або припиненні звуження суглобової щілини (довготривале спостереження), а також на зменшенні прогресування руйнування хряща чи його стоншення за даними магнітно-резонансної томографії, МРТ (Kloppenburg M. et al., 2015).

Глюкозамін (ГА) у поєднанні з хондроїтину сульфатом (ХС) може забезпечувати позитивні клінічні результати при ОА із продемонстрованим середньостроковим контролем болю і тривалим впливом на прогресування захворювання. За даними метааналізу, ГА та ХС можуть зменшувати сумарне проміжне звуження суглобової щілини після 2-3 років безперервного застосування. Слід зазначити, що три останні РКД завершилися значенням нульового ефекту. Проте це можна пояснити тим фактом, що вимірювання простору суглобової щілини здійснювали рентгенівським методом. Сьогодні він зазнає критики як неточний та ненадійний діагностичний інструмент. Також у жодному з цих досліджень не було оцінено ширину хряща (Vasiliadis H.S. et al., 2017).

Натомість, було встановлено хондропротекторну дію комбінованого застосування ХС і ГА, що асоціювалося зі зниженням рівнів запальних медіаторів (IL-1, TNF-α) в ураженому коліні та біомаркерів запалення хряща у сироватці крові (ММП-3, С-телопептидного II колагену (CTX-II) та рецептор-активатору ядерного транскрипційного фактору / остеопротегерину). Таке лікування також констатувало тенденцію щодо поліпшення мікроархітектоніки кістки. Таким чином, ХС і ГА можуть бути корисними для контролю катаболічних ефектів запального стресу (Terencio M.C. et al., 2016).

У дослідницькому центрі шпиталю Монреальського університету (Канада) було вивчено довготривалий (6-річний) ефект комбінованого лікування ГА та ХС на об'єм хряща при ОА коліна. Це випробування є першим із погляду довгострокової перспективи впливу ГА та ХС на структурні зміни хряща, об'єм якого оцінювали за допомогою повністю автоматизованої кількісної технології МРТ (Raynauld J.P. et al., 2016). Структурно-модифікувальний ефект не був пов'язаний із помітним покращенням симптомів, натомість показано, що лікування ГА/ХС значно знижувало втрати об'єму хряща, при цьому ступінь позитивної дії асоціювався з періодом експозиції лікування (≥2 роки).

В останніх дослідженнях продемонстровано, що ГА зменшує біль при гонартрозі (Ogata T. et al., 2018), а лікування дієтичними домішками із ГА, ХС та гідролізованим колагеном значно полегшує біль та покращує рухову функцію у пацієнтів з ОА колінних та кульшових суглобів (Puigdellivol J. et al., 2018).

Раціональний вибір ГА та ХС є необхідним для максимального збільшення клінічної користі, прихильності пацієнта та задоволення від лікування. ГА та ХС як симптоматичні препарати сповільненої дії при ОА із впливом на структуру хряща за тривалого використання є біологічними молекулами – субстратами для протеоглікану – важливого компонента хрящової матриці. Європейське товариство клінічних та економічних аспектів остеопорозу, остеоартрозу та скелетно-м'язових захворювань (ESCEO) рекомендує складні молекули із біологічною активністю (такі як ГА та ХС) розглядати у майбутньому як «біосиміляри», аналогічно інструкціям Європейської агенції з лікарських засобів (EMA) щодо біологічних препаратів (Bruyere O. et al., 2018).

Також лектор відмітила, що суглобовий біль є частим наслідком хіміотерапії, променевого та гормонального лікування (при раку молочної залози в жінок у постменопаузі). Відповідно до цього стандартна терапія болю при веденні артралгій в онкологічній практиці передбачає застосування ацетамінофену, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), ГА та ХС, а також омега-3-жирних кислот і пробіотиків у комплексі з тепловою та транскутанною електричною стимуляцією нервів, фізіотерапією, масажем. Також доцільним є призначення хворобомодифікувальних протиревматичних засобів та кортикостероїдів у низьких дозах.

На особливу увагу заслуговує й те, що подагра пов'язана з ризиком розвитку тяжкого ОА, особливо у жінок. Це свідчить про те, що подагричний артрит може відігравати певну роль у патогенезі та прогресуванні ОА. Також підвищений ризик розвитку ОА з подальшим протезуванням колінних та кульшових суглобів мають пацієнти з алкілуючим спондилітом (АС). Встановлено, що при лікуванні осіб із цервікальним спондильозом за допомогою ГА можна досягти ідеальних результатів, покращити загальну ефективність терапії (Li Y. et al., 2018).

Загалом при прогнозуванні ефекту від хондропротекторів у пацієнтів з ОА I-II стадії за Келгреном – Лоуренсом можна очікувати на повне відновлення осіб віком < 40 років, часткове – в чоловіків/жінок >59/54 років, стабілізацію стану – в чоловіків/жінок 40-59/40-54 років. Щодо хворих на ОА II-III стадії, то ймовірне досягнення стабілізації стану в осіб <40 років, а часткове відновлення – у чоловіків/жінок 40-59/40-54 років. Нарешті, при ОА III-IV стадії часткове відновлення можливе лише в пацієнтів <40 років.

Таким чином, використання хондропротекторів при ОА, подагрі, спондилоартрозі, АС та паранеопластичному артриті є цілком обґрунтованим.

На сучасних підходах і раціональних рішеннях проблеми ОА зупинився **завідувач відділенням ревматології Запорізької обласної клінічної лікарні, доктор медичних наук, професор Д.Г. Рекалов.**

Дмитро Геннадійович наголосив, що якщо раніше ОА вважали універсальним маркером старіння хряща і кістки, то на даний час його характеризують як захворювання рухливих суглобів, спровоковане мікро- або макротравмами. Воно активує неадекватні репаративні відповіді, зокрема прозапальні механізми вродженого імунітету,

внаслідок чого виникають молекулярні, анатомічні, фізіологічні порушення (Kraus O., 2015). При цьому до патологічного процесу залучені всі системні структури, екстраартикулярні тканини (м'язи, зв'язки), а сприйняття болю залежить від його ноцицептивного, невропатичного та центрального механізму. Своєю чергою, терапія ОА пов'язана із такими проблемами, як недостатнє або надмірне лікування, прихильність до нього, вартість і часові орієнтири, а також вибір препаратів із позицій доказової медицини.

Дані метааналізу рандомізованих клінічних досліджень ГА демонструють тривалу (≥6 міс) перевагу оригінальних препаратів над плацебо. При цьому ГА може чинити структурно-модифікувальний ефект (у трирічному спостереженні) за умови максимально раннього призначення (Reginster J.Y., 2015). Окрім того, ГА та ХС включений до рекомендацій Панамериканської асоціації ревматологів для лікування пацієнтів з ОА колінних суглобів і больовим синдромом (PANLAR, 2016) і має значну доказову базу (Lee Y.H. et al., 2010; Sawitzke A.D. et al., 2010; Martel-Pelletier J. et al., 2015; Fransen M. et al., 2015). Зокрема, у подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні за участю 605 осіб із ОА колінних суглобів оцінювали моно- та комбіновану терапію ГА та ХС. Показано, що призначення комбінації ГА і ХС сприяло статистично достовірному зниженню показника звуження суглобової щілини протягом двох років. Також у всіх групах лікування продемонстроване зменшення болю в ураженому суглобі (значимо не перевищує плацебо) (Fransen M. et al., 2015).

Варто додати, що у пацієнтів із ОА колінних суглобів з інтенсивним больовим синдромом ефективність комбінації ГА і ХС була статистично достовірно більшою порівняно із плацебо. Також відзначено позитивну тенденцію для хворих на ОА II стадії за Келгреном – Лоуренсом (Sawitzke A.D. et al., 2008).

За даними метааналізу, ГА і ХС можуть уповільнити рентгенологічну прогресію ОА колінних суглобів при тривалому застосуванні (Lee Y.H. et al., 2010). Аналіз ефекту терапії на прогресування структурних змін у пацієнтів із ОА колінних суглобів через 24 міс продемонстрував, що у групах пацієнтів (з/без використання НПЗП), які приймали ГА і ХС, було зафіксоване уповільнення хрящової деструкції (за даними МРТ), що дозволяє стверджувати про структурно-модифікувальний ефект ГА/ХС, який не вдається відстежити за умови стандартного рентгенологічного обстеження (Martel-Pelletier J. et al., 2015).

Лектор зазначив, що послідовне лікування симптомів ОА ефективними та безпечними препаратами Терафлекс Адванс і Терафлекс вповільнює прогресування захворювання та дозволяє досягти найголовнішого – позбавити пацієнтів болю.

На питаннях фізичної активності пацієнтів із ОА акцентував увагу **головний лікар МЦ «Клініка сучасної ревматології», кандидат медичних наук С.Х. Тер-Вартаньян.**

Семен Христофорович вважає, що твердження про те, що фізичні навантаження можуть призвести до передчасного «зношування» суглоба, є помилковим. Навпаки, будь-яка рухова активність, спрямована на збереження рухливості суглобів, зміцнення м'язів та покращення координації рухів, дозволяє тривалий час підтримувати функцію суглоба та протистояти хворобам.

Мета фізичної реабілітації при ОА полягає у найповнішому відновленні втрачених функціональних здібностей суглобів. Але якщо це недосяжно – слід поставити завдання щодо часткового відновлення порушеної або втраченої функції, уповільнення прогресування захворювання. Для цього використовують комплекс лікувально-відновлювальних засобів.

Ефективність та безпека лікувальної фізкультури (ЛФК) у комплексі амбулаторної терапії ОА кульшових/колінних суглобів мають велику доказову базу (Lubar D. et al., 2010; Nelson A.E. et al., 2014). При цьому дефіцит наукових даних поширюється на ефективність ЛФК в умовах клініки та/або у пацієнтів із супутніми захворюваннями.

У подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні вивчали зміну рівнів олігометричного протеїну хрящової матриці у плазмі (COMP) і CTX-II у сечі як маркерів метаболізму хрящової тканини в пацієнтів з ОА колінного суглоба під впливом ЛФК у поєднанні з ГА, ібупрофеном і плацебо (Petersen S.G. et al., 2010). Було показано, що концентрація COMP у плазмі достовірно зменшилася лише в групі пацієнтів, що одержували хондропротектори (p=0,012). Таким чином, було підтверджено позитивний вплив хондропротекторів на метаболізм хрящової тканини в умовах фізичних навантажень у хворих на ОА колінного суглоба.

Коли турбує гострий біль, доцільно застосовувати Терафлекс Адванс у дозі 2 капсули тричі на добу, після чого розпочинають базисну терапію препаратом Терафлекс по 3 капсули на добу.

Підбиваючи підсумки, доповідач зазначив, що фізична активність при ОА дозволяє поліпшити функціональний стан опорно-рухового апарату, а за початкових проявів ОА – повністю відновити. Раціональний підбір вправ лікувальної гімнастики, спрямованих на зміцнення м'язів, що оточують суглоби, та зменшення маси тіла, у поєднанні з медикаментозною терапією значно підвищують ефективність лікування ОА.

Підготувала ***Олександра Демецька***

Г.В. Мостбауер, к. мед. н., **М.Б. Джус**, к. мед. н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Неспецифічний аортоартеріїт (хвороба Такаясу) і серцево-судинна система

Продовження. Початок див. у тематичному номері «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» № 4 (59), вересень 2018 р., стор. 32-33, 36-37.

Діагностика

Важливими є рання діагностика неспецифічного аортоартеріїту (НАА) та своєчасне призначення терапії для попередження прогресування і розвитку загострень, таких як артеріальна гіпертензія (АГ) та її ускладнення, ретинопатія, аортальна недостатність, інфаркт міокарда (ІМ), серцева недостатність (СН) і церебральні судинні події [66, 104]. Згідно з рекомендаціями Європейської протиревматичної ліги (EULAR, 2009), доцільно провести ретельну клінічну оцінку та дослідження артерій із візуалізацією у разі підозри НАА (рекомендація 1, рівень доказів 3, сила рекомендації С) [46].

Постановка діагнозу НАА утруднена внаслідок неспецифічності симптомів на ранній стадії захворювання [88, 150]. Неспецифічні клінічні прояви та відсутність специфічних лабораторних маркерів хвороби часто призводять до пізньої діагностики НАА і несвоєчасного лікування [50, 88, 94]. Це підтверджують дані дослідження, проведеного у США, за якими середня затримка встановлення НАА становила 17,5 (7-41,8 міс) і 44,8 міс для пацієнтів старше 40 років [130]. За даними іншого випробування, затримання діагностики НАА складає від декількох місяців до декількох років від появи перших симптомів [151]. Незважаючи на існування діагностичних критеріїв НАА [8], на ранній престенотичній стадії захворювання вони можуть бути відсутніми [94]. Діагноз НАА в основному ґрунтується на наявності характерних клінічних ознак, серед яких біль по ходу уражених артерій, шуми над сонними і підключичними артеріями, ослаблення чи відсутність пульсу та асиметричність артеріального тиску (АТ) на верхніх кінцівках, а також АГ та симптомів ішемії – стенокардія чи переміжна кульгавість, в осіб молодого віку у поєднанні з типовими ангіографічними змінами [7, 88, 116].

У таблиці 4 наведені клінічні ознаки/симптоми, так звані червоні прапорці, наявність яких підвищує імовірність НАА у пацієнтів віком до 40 років [94].

Таблиця 4. **«Червоні прапорці» при НАА**

Клінічні дані, що можуть вказувати на діагноз НАА
Підвищення гострофазових показників невиясненої етіології (ШОЕ та/або СРБ)
Каротидинія
АГ
Різниця АТ на верхніх кінцівках (>10 мм рт. ст.)
Відсутність чи ослаблення периферичного пульсу
Переміжна кульгавість
Артеріальні шуми
Стенокардія

Лабораторні методи дослідження

НАА не має специфічних діагностичних маркерів [50]. У загальному аналізі крові можна виявити нормохромну нормоцитарну анемію у 50% пацієнтів [122], підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), лейкоцитоз, тромбоцитоз [7, 122]. Дослідження рівня маркерів запалення корисне при оцінці активності захворювання, однак їхні підвищені рівні спостерігаються лише у 50-70% пацієнтів [130, 149], які в багатьох випадках не корелюють із системними симптомами чи прогресуванням змін за даними досліджень із візуалізацією судин. Виявлення активності патології у таких хворих є складним завданням і встановлюється наявністю нових уражень судин за допомогою методів візуалізації та/або запальних змін у зразках тканин, отриманих при хірургічних втручаннях [149]. Так, прогресування ураження артерій у динаміці (визначалося наявністю нових ушкоджень судин) встановлено більш ніж у 50% осіб із клінічно стабільними даними та нормальною ШОЕ [88]. Окрім того, можлива субклінічна активність захворювання, що підтверджують результати дослідження, за якими у 44% клінічно стабільних пацієнтів із НАА виявляли гістопатологічні дані запалення судин [130]. При біохімічному аналізі крові можна виявити збільшення концентрації С-реактивного білка (СРБ), фібриногену [7]. У деяких випадках відмічають підвищення рівня трансаміназ, імуноглобулінів G, M і A, антигену фактора фон Віллебранда (антиген VIII фактора) і гіпоальбумінемію [61, 122]. Ревматоїдний фактор збільшений у 15% пацієнтів із НАА [122], антифосфоліпідні антитіла виявляють у 45% [67], наявність яких асоційовано з підвищеним ризиком судинних ускладнень, зокрема тяжкої аортальної недостатності, та необхідністю хірургічної корекції вади серця [67]. За даними іншого дослідження, проведеного G.Y. Lee і співавт., анемію виявляли у 44,6% випадках, підвищення ШОЕ – у 54,9% (>21 мм/год) і СРБ – у 29,9% (>0,9 мг/дл) [80].

Отримані результати показали потенційну роль рівня пентраксину-3 (PTX-3) як гострофазового реактанта і маркера активності НАА, який був ідентифікований в артеріальній стінці при НАА [62]. Концентрація PTX-3 у плазмі крові точніше свідчить про активність/неактивність захворювання, ніж ШОЕ та СРБ. Однак необхідні подальші дослідження для визначення того, чи рівень PTX-3 буде корисний для моніторингу пацієнтів із НАА у клінічній практиці [62].

Із метою діагностики СН показане визначення натрійуретичного пептиду типу B (BNP) та N-кінцевого фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) [86]. Проведено дослідження для оцінки асоціації високочутливого СРБ та NT-proBNP і основних несприятливих серцево-судинних подій (смерть від серцевих причин, ІМ, нефатальна реваскуляризація уражених судин або повторні госпіталізації внаслідок нестабільної прогресуючої стенокардії) у 60 пацієнтів із НАА та ішемічною хворобою серця (ІХС), а також 60 осіб із ІХС. Хворі на ІХС порівняно з такими із НАА та ІХС мали більш атерогенний ліпідний профіль крові: вищий рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (2,5±0,9 проти 2,2±1,1 ммоль/л, p=0,04) та нижчий рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (1,0±0,2 проти 1,3±0,3 ммоль/л, p=0,01). За допомогою мультиваріантної моделі Кокса показано, що концентрація високочутливого СРБ є значущим та незалежним предиктором основних несприятливих подій, без зв'язку з іншими прогностичними маркерами у пацієнтів із ІХС, що асоційована з НАА [152]. За даними дослідження, проведеного Q. Liu і співавт., рівень NT-proBNP значно підвищений в осіб з активним НАА, що мали ускладнення. Окрім того, цей показник був незалежно асоційований із запаленням. Отримані результати вказують на те, що NT-proBNP може бути корисним маркером для оцінки стану, тяжкості та прогресування захворювання [86].

Гістологічна оцінка обмежується зразками тканин, отриманими при хірургічних втручаннях [66, 84], та даними аутопсій [150]. Відзначають гранулематозний артеріїт із наявністю в інфільтраті мононуклеарів, багатоядерних гігантських клітин, цитотоксичних і γδ-Т-лімфоцитів та інших клітин [27, 84], а також проліферацію інтими й гладеньком'язових клітин, руйнування еластичних волокон, фіброз інтими та адвентиції [27].

Інструментальні методи дослідження

У пацієнтів із НАА на електрокардіограмі (ЕКГ) можуть виявляти блокаду правої ніжки пучка Гіса

Г.В. Мостбауер

М.Б. Джус

(при легеневій гіпертензії) [50], зміни, що характерні для ІМ [7], перикардиту [49] та ін.

У 2018 р. розроблено 12 рекомендацій EULAR щодо використання методів візуалізації для діагностики, моніторингу і прогнозування наслідків первинних системних васкулітів (СВ), що вражають судини великого діаметра. Вони включають ультразвукове дослідження (УЗД), магнітно-резонансну (МРТ), комп`ютерну (КТ) і позитронно-емісійну томографію (ПЕТ) із використанням 18F-фтордезоксиглюкози. Ці методи дозволяють ефективно оцінити черепні, екстракраніальні артерії й аорту та є менш інвазивними, більш чутливими і доступними, ніж біопсія темпоральної артерії та ангіографія, які були єдиними діагностичними стандартами при гігантоклітинному артеріїті (ГКА) та НАА відповідно упродовж десятиліть [47]. Методом дослідження першої лінії за рекомендаціями EULAR є проведення МРТ. КТ або ПЕТ – альтернативні процедури. За необхідності використовують додаткові дослідження та/або методи з візуалізацією [47]. У пацієнтів з активним захворюванням останні можуть допомогти у кращій оцінці. Частота та вибір методу дослідження для довгострокового моніторингу структурних уражень вирішується індивідуально. Окрім того, слід проводити ретельну діагностику пацієнтів із ризиком формування аневризми аорти [47].

Необхідно відмітити, що за допомогою ангіографії візуалізують зміни просвіту артерій, викликані васкулітом, такі як стеноз або оклюзія, але цей метод не надає інформації щодо патології стінки судин. Крім того, проведення цього дослідження має ризик алергічних реакцій, гематом, ятрогенних емболізацій та дисекції артерій [47]. Сучасні візуалізаційні процедури майже замінили ангіографію, якщо її не виконують з метою проведення втручань на судинах [40].

В осіб із підозрою на НАА, згідно з рекомендаціями EULAR (рекомендація 7, рівень доказів 3, рівень згоди 9,1 (1,4) 90%>8), потрібно проводити МРТ для діагностики запалення стінки судин та/або зміни їх просвіту як тест із візуалізацією першої лінії з метою постановки діагнозу НАА, за умови високої кваліфікації лікаря та наявності обладнання. Слід відмітити, що при цьому методі дослідження відсутнє опромінення пацієнтів [47]. За даними дослідження I. Yamada і співавт., МРТ-ангіографія має 100% чутливість і специфічність у хворих на НАА [154]. Недоліком є обмежена доступність порівняно з УЗД або КТ [47]. ПЕТ, КТ і/або УЗД можна використовувати як альтернативні методи візуалізації судин у пацієнтів із підозрою на НАА. УЗД має обмежене значення для оцінки змін грудного відділу аорти. Слід відмітити, що УЗД може бути особливо цінним у пацієнтів із переміжною кульгавістю верхніх та/або нижніх кінцівок [47]. КТ (також у поєднанні

з ПЕТ) дозволяє візуалізувати стінку судин та зміни їхнього просвіту і є доступним методом, але наявне опромінення пацієнта [47]. Дані дослідження показали, що КТ-ангіографія має 100% чутливість та специфічність для діагностики НАА [155].

За рекомендаціями EULAR (рекомендація 9, рівень доказів 5, рівень згоди 9,8 (0,6) 100%>8), ангіографію не слід застосовувати для виявлення ГКА або НАА, оскільки її замінили раніше згаданими методами візуалізації. Ця процедура була золотим стандартом діагностики СВ, що вражають судини великого діаметра, упродовж декількох десятиліть, але є інвазивною і пов'язана з високим рівнем ризику порівняно з іншими. Крім того, ангіографія не надає жодних відомостей про морфологію стінки судин, хоча інформативна щодо змін їхнього просвіту [47]. Основним показанням для її виконання при СВ, що вражають судини великого діаметра, є проведення перкутанної ангіопластики або стентування [55].

Зазначено, що рутинні методи дослідження з візуалізацією не рекомендуються пацієнтам із клінічною та біохімічною ремісією (рекомендація 10, рівень доказів 5, рівень згоди 9,4 (0,8) 100%>8). У пацієнтів із ГКА чи НАА МРТ-/КТ-ангіографія і/або УЗД можна використовувати для довгострокового моніторингу структурних пошкоджень, особливо для виявлення стенозу, оклюзії, дилатації та/або аневризми [47]. Частота, а також метод обстеження розглядаються на індивідуальній основі (рекомендація 11, рівень доказів 5, рівень згоди 9,3 (1,2) 95%>8). Вибір способу візуалізації залежить від локалізації ураження артерій та досвіду лікаря. Моніторинг пацієнта із запаленням і/або дилатацією аорти, наприклад, потребує проведення МРТ або КТ, тоді як стеноз пахвових/підключичних артерій можна діагностувати за допомогою УЗД [47].

У таблиці 5 наведені вимоги до неінвазивних методів з візуалізацією [94].

Таблиця 5. **Вимоги до неінвазивних методів із візуалізацією**

Мета проведення неінвазивних методів візуалізації
Полегшення ранньої діагностики, точна оцінка ступеня захворювання та локалізації ураження
Точна оцінка активності запалення стінки артерій, що дозволить провести чутливий моніторинг та раннє виявлення рецидиву захворювання
Контроль відповіді на імуносупресивну терапію
Сприяння вибору терапії з метою мінімізації побічних ефектів
Розрізнення уражень, пов'язаних із НАА, від атеросклеротичної бляшки

За допомогою методів обстеження з візуалізацією (УЗД, МРТ/МРТ-ангіографія, КТ/КТ-ангіографія, ПЕТ у пацієнтів із НАА виявляють стенози, оклюзію, рідше – дилатацію та аневризми [134, 136, 147]. Відзначають, що тоді дилатація і аневризми аорти можуть бути виявлені при НАА та аортиті іншої етіології, стеноз і коарктація аорти є специфічною особливістю НАА [135].

Доплерівська ехокардіографія (ЕхоКГ) є доступним неінвазивним методом діагностики змін сегментарного руху стінок та клапанного апарату, розмірів камер серця, товщини його стінок, функції шлуночків та оцінки деяких відділів аорти тощо [30, 122, 136]. Так, за даними ЕхоКГ, у 40,7% пацієнтів із НАА виявлено аортальну регургітацію, у 25% – мітральну регургітацію, у 7% – трикуспідальну недостатність та у 13% – легеневу гіпертензію, у 8% хворих діагностовано аневризму висхідної аорти та у 9% – стеноз низхідної аорти [136]. За результатами УЗД, в осіб із НАА ураження аорти і ниркових артерій спостерігали у 91 і 75% відповідно [133]. За даними трансторакальної ЕхоКГ, що проведено у 76 пацієнтів із НАА, концентричну гіпертрофію лівого шлуночка (ЛШ) виявлено у 50% із 56 осіб із АГ. Необхідно відмітити, що 5-річне виживання пацієнтів із концентричною гіпертрофією ЛШ складало 80% порівняно з 95% без гіпертрофії ЛШ (p=0,01) [136].

За даними ангіографії, частота ураження аорти та її гілок наступна: черевний відділ аорти – 63,2%, низхідна аорта – 57,2%, висхідна аорта – 47,8%, дуга аорти – 37,9%. Залучення у патологічний процес лівої загальної сонної артерії відмічали у 72,1% пацієнтів, лівої підключичної артерії – 67,1%, правої загальної сонної артерії – 63,7% і правої підключичної артерії – 55,2%. Найчастіше в уражених артеріях спостерігали стеноз, окрім висхідної аорти. У 25,4% випадків встановлено аневризми або дилатацію висхідної аорти [80]. При проведенні коронарографії виявляли стенози/оклюзії та аневризми коронарних артерій (КА) [7]. На рисунку 3 представлені результати дослідження 46-річної пацієнтки з НАА [141].

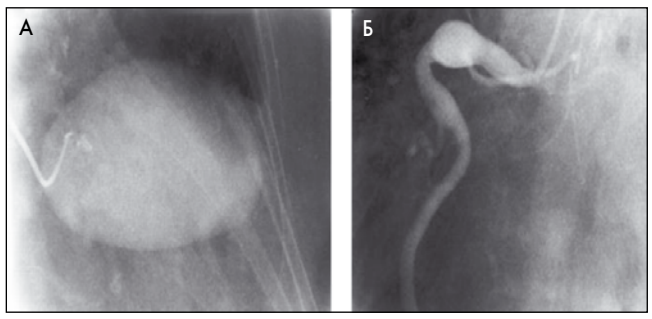


Рис. 3. Дані інвазивної КГ: А – гігантська сакулярна аневризма стовбура лівої КА; Б – фузиформна аневризма проксимального відділу правої КА

Класифікаційні критерії

При встановленні діагнозу НАА (табл. 6) використовують критерії Американської колегії ревматологів (ACR, 1990) [8]. Наявність будь-яких трьох чи більше критеріїв дозволяє встановити діагноз НАА з чутливістю 90,5% і специфічністю 97,8% [8].

Як було відмічено вище, діагностика НАА ускладнена відсутністю специфічних лабораторних маркерів [50]. Необхідно відзначити, що у деяких пацієнтів розвивається ураження серця, що, як правило, розглядається як наслідок АГ, пошкодження легеневих артерій, ІХС та аортальної недостатності [143]. До того ж оцінка активності захворювання при НАА є непростим завданням, оскільки часто існує недостатня кореляція між клінічними даними і результатами лабораторного та інструментального обстеження [71]. Складність аналізу активності патології при НАА пов'язана з тим, що у хворих у клінічній ремісії гістологічні дані свідчать про активний процес у 45% [71]. За результатами дослідження 204 осіб із НАА, у 69,2% виявлено активну хворобу. У цих пацієнтів частіше визначали ураження висхідної аорти, дуги аорти та її основних гілок, виражену аортальну регургітацію та легеневу гіпертензію і вищий рівень NT-proBNP порівняно із хворими з неактивною патологією. Ці дані свідчать про те, що більш значна активність НАА асоційована з вищою серцево-судинною захворюваністю порівняно з пацієнтами з низькою активністю запалення [80].

Диференційний діагноз слід проводити з васкулітами, що вражають судини великого діаметра: аортитом іншої етіології (при сифілісі, туберкульозі, системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті, спондилоартриті, хворобі Бехчета, хворобі Кавасакі, гігантоклітинному артеріїті); вродженими патологіями аорти (коарктація аорти, синдром Марфана, Елерса – Данлоса IV типу, Лойса – Дітца) тощо [66].

Лікування

Ранній початок імуносупресивного лікування має вирішальне значення для контролю активності захворювання та мінімізації ураження артерій (збереження судинної компетенції) при незначних довгострокових побічних ефектах у пацієнтів із НАА. Гірші результати пов'язані з затримкою постановки діагнозу, пізнім призначенням терапії та показаннями й термінами проведення хірургічного втручання [72, 94].

Медикаментозне лікування. Рекомендоване раннє призначення глюкокортикоїдів (ГК) у високих дозах для індукції ремісії при СВ, що вражають судини великого діаметра (EULAR, 2009; рекомендація 3, рівень доказів 3, сила рекомендації С) [46, 88]. Початкова доза преднізолону становить 1 мг/кг/добу (максимум 60 мг/добу), яка має зберігатися упродовж місяця і з наступним поступовим зниженням [88, 112]. Окрім того, всі пацієнти повинні отримувати терапію для профілактики остеопорозу за відсутності протипоказань відповідно до локальних протоколів [46].

Як ад'ювантне лікування осіб із НАА рекомендоване призначення імуносупресивної терапії (EULAR, 2009; рівень доказовості 3, сила рекомендацій С) [46]. Незважаючи на використання ГК, захворювання може залишатися активним на субклінічному рівні [71]. Так, ремісії було досягнуто щонайменше один раз при застосуванні лише ГК у 60% пацієнтів [71]. Тому виникає необхідність у додатковому призначенні цитостатиків – метотрексату (20-25 мг на тиждень) чи азатіоприну (2 мг/кг/добу) [112]. Це може допомогти покращити контроль над захворюванням і знизити кумулятивну дозу ГК [46]. У невеликому дослідженні показано ефективність циклофосфаміду у резистентних до ГК хворих на НАА [46].

Окрім того, для лікування пацієнтів із НАА можна використовувати імунобіологічні препарати, зокрема моноклональні антитіла з високою афінністю як до розчинних, так і трансмембранних форм фактора некрозу пухлин α, ФНО-α (інфліксимаб), рекомбінантні гуманізовані моноклональні антитіла до людського рецептора інтерлейкіну-6, ІЛ-6 (тоцилізумаб) та генно-інженерні химерні моноклональні антитіла миші/людини, які мають специфічність до CD20-антигену В-лімфоцитів (ритуксимаб) [28, 53]. Є повідомлення про ефективне застосування ритуксимабу з добрим клінічним та лабораторним контролем [111]. Дані дослідження показали, що використання препаратів анти-ФНО-α приводить до ремісії у 70-90% випадків [28] та значно поліпшує контроль за активністю захворювання у пацієнтів із НАА, у яких відмічаються рецидиви при зменшенні дози ГК [59]. При застосуванні рекомбінантних гуманізованих моноклональних антитіл проти рецептора ІЛ-6 (тоцилізумаб) позитивна клінічна реакція спостерігалася у 92,6% хворих, а рецидиви – у 21% [28, 53].

Згідно з рекомендаціями EULAR (2009), моніторинг ефективності терапії має бути клінічним і здійснюється за допомогою визначення маркерів запалення (рівень доказовості 3, сила рекомендації С) [46]. Оскільки валідні біомаркери для оцінки відповіді та діагностики рецидивів при СВ, що вражають судини великого діаметра, відсутні [46], періодичне виконання МРТ може сприяти оцінці активності захворювання. Також для моніторингу захворювання ПЕТ, ймовірно, є корисною [46].

Лікування АГ. Така терапія є важливою, оскільки неконтрольована чи не діагностована АГ може призводити до ускладнень [89]. Слід відмітити, що реноваскулярна АГ резистентна до медикаментозних методів та часто потребує стратегій інвазивного лікування, таких як ангіопластика або операції шунтування [25].

Лікування ІХС при НАА полягає у призначенні ГК у комбінації з іншими імуносупресивними препаратами за наявності активності. Аортокоронарне шунтування, стентування використовуються залежно від поширеності, локалізації та характеру ураження КА [45]. Окрім того, у літературі є дані щодо призначення аспірину, клопідогрелю, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), антагоністів кальцію, β-адреноблокаторів пацієнтам із НАА та ІХС [110, 118]. За результатами

Закінчення на наступній стор.

Таблиця 6. **Діагностичні критерії НАА**

Критерій	Визначення
Вік менш ніж 40 років	Початок захворювання у віці до 40 років
Переміжна кульгавість	Слабкість і дискомфорт у м'язах кінцівок під час рухів
Ослаблення пульсу на плечовій артерії	Зменшення пульсації на одній чи обох плечових артеріях
Різниця АТ понад 10 мм рт. ст.	Різниця систолічного АТ понад 10 мм рт. ст. на плечових артеріях
Шум на підключичних артеріях або черевній аорті	Наявність шуму при аускультації над обома підключичними артеріями чи черевною аортою
Зміни при ангіографії	Звуження просвіту чи оклюзія аорти, її крупних гілок у проксимальних відділах верхніх і нижніх кінцівок, не пов'язане з атеросклерозом і фібромускулярною дисплазією (фокальне, сегментарне)

Початок на попередній стор.

дослідження, проведеного A.W. de Souza і співавт., при застосуванні аспірину відмічали зниження ризику розвитку транзиторної ішемічної атаки, ішемічної оптичної невропатії, інсульту, ІМ та нестабільної стенокардії у хворих на НАА [38].

Необхідна також терапія СН за стандартними протоколами [138]. У таких випадках корекція основної причини розвитку СН, серед яких стентування ниркової артерії, протезування аортального клапану або коронарна реваскуляризація, та симптоматична терапія (наприклад, бета-адреноблокатори, іАПФ) є важливими, оскільки застійна СН є фактором ризику несприятливого прогнозу при цій патології. [32].

Інтервенційне та хірургічне лікування при НАА слід проводити у фазі ремісії в експертному центрі (рекомендації EULAR, 2009; рівень доказовості 3, сила рекомендації С) [46], яке може бути необхідним 70% пацієнтів із НАА, наприклад, при реноваскулярній АГ [88, 148]. За даними інших досліджень, інтервенційні/хірургічні втручання при стенозі судин або аортальній недостатності повинні були виконуватися у половини до двох третин осіб із НАА за середній період спостереження, що складав 3-5 років [71, 88]. Проведена в експертних центрах реваскуляризація має добрі результати, але нерідко потрібне повторне втручання [46, 88]. При виконанні перкутанної ангіопластики та стентування спостерігають вищу частоту рестенозу порівняно з хірургічною реваскуляризацією, але ці процедури можуть бути доцільними у деяких категоріях пацієнтів [88, 115]. Частота рестенозу упродовж 5-10 років значно вища після ангіопластики зі стентуванням, ніж внаслідок шунтування (10-80% проти 5-40%) [88, 107]. Проведення цих втручань є успішнішим на ранніх стадіях НАА. За даними дослідження M.C. Park і співавт., рестеноз після хірургічних або перкутанних процедур спостерігали у 31,7% пацієнтів (показаннями до інтервенційних втручань були реноваскулярна АГ, виражена кульгавість кінцівок, інфаркт головного мозку та ІХС). Відзначали нижчу частоту рестенозу, коли втручання виконували в неактивній фазі захворювання і при проведенні імуносупресивного лікування після процедур [113].

Показаннями до ендоваскулярного чи хірургічного втручання при НАА є: неконтрольована АГ внаслідок стенозу ниркової артерії, тяжке симптоматичне ураження КА або цереброваскулярна патологія, виражена аортальна недостатність і коарктація, стенотичні або оклюзійні ураження, що призводять до критичної ішемії кінцівок, та аневризми з ризиком розриву. У цих випадках співвідношення ризик/користь втручання переважає користь [115].

Як відмічено вище, оптимально реваскуляризацію слід проводити у період ремісії захворювання [46], що підтверджують дані випробувань [121]. У ретроспективному дослідженні за участю 79 пацієнтів із НАА, які перенесли операції реваскуляризації, наявність запалення на момент втручання асоціювалася з артеріальними ускладненнями [121]. Рекомендовано проводити імуносупресивне лікування як до, так і після операції. У дослідженні, що включало 97 пацієнтів із 6-річним спостереженням, результати після втручання на судинах були значно кращими у тих, хто отримував передопераційну імуносупресивну терапію, особливо у групі хворих після перкутанної реваскуляризації [116]. За даними іншого дослідження, показано, що післяопераційне імуносупресивне лікування – як ГК, так і комбінованою терапією, знижує ризик рестенозу після операції (відносний ризик 0,41, p=0,044) [116].

Стеноз чи рестеноз буває результатом поєднання проліферації інтими, аутоімунних механізмів та атеросклерозу при НАА. Тому рекомендують імплантацію елютинг-стентів і прийом ГК, оскільки така терапія може запобігти рестенозу стента в пацієнтів із НАА [158]. Ці дані підтверджують результати іншого дослідження, згідно з якими імплантація елютинг-стентів знижує ризик розвитку цього ускладнення. Ретельний контроль активності захворювання за допомогою ГК і/або інших імуносупресивних препаратів є основою успішних наслідків втручань [113]. Використання елютинг-стентів може забезпечити позитивні результати завдяки антипроліферативному ефекту. Проте через відмінності – як в етіології, так і в характері запалення / імуноопосередкованих процесах при атеросклерозі та НАА, застосування стентів, що ефективно використовуються для лікування стенозів артерій атеросклеротичного генезу, може бути неефективним при НАА [80].

За даними ретроспективного багатоцентрового дослідження проаналізовано результати хірургічного втручання у 79 пацієнтів із НАА (середній вік склав 39 років, 79,7% – жінки), яким провели 166 судинних процедур, з яких хірургічне втручання – 104 (62,7%), перкутанна ангіопластика – 62 (37,3%) для лікування артеріальних ускладнень. Після спостереження орієнтовно впродовж 6,5 років було виявлено 70 випадків, які включали рестеноз (n=53), тромбоз (n=7), кровотечу (n=6) та інсульт (n=4). Виживаність протягом 1, 3, 5 і 10 років без артеріальних ускладнень становила 78, 67, 56 і 45% відповідно. П'ятирічна частота уражень дорівнювала 44%. Зі 104 хірургічних операцій ускладнення відзначали у 37,5% пацієнтів порівняно з 50% внаслідок ендоваскулярних втручань. За допомогою мультиваріантного аналізу виявлено, що наявність запалення під час реваскуляризації асоційовано з розвитком артеріальних ускладнень після проведення процедур на судинах. Хворі, які зазнали ускладнень, мали вищі рівні ШОЕ (p<0,001), СРБ (p<0,001) та фібриногену (p<0,005) у сироватці крові порівняно з тими, у кого їх не встановлено [121].

За результатами дослідження, проведеного A. Perera і співавт., 6-річна виживаність у пацієнтів після хірургічних втручань становила 97%, загальний показник успішної відкритої хірургії (середня прохідність шунта – 9,4 року) – 79%, а для перкутанних процедур – 52% (p=0,035) [116]. Однак, враховуючи останні досягнення інтервенційного лікування, ефективність перкутанної ангіопластики в осіб із НАА потребує подальшого вивчення. Слід відмітити, що дані про цей метод були отримані у невеликій вибірці пацієнтів, або повідомлялися окремі випадки захворювання, а довгострокових результатів не відзначали [121].

Прогноз

Хронічна захворюваність та інвалідизація є характерними при НАА, які корелюють із басейном уражених артерій, частотою рецидивів захворювання та поширеністю ушкоджень [88]. Згідно з нещодавнім дослідженням L. Yang і співавт. АГ, ускладнення та прогресуючий перебіг патології є важливими предикторами 5-річної виживаності [156]. Крім того, значна захворюваність асоціюється з імуносупресивною терапією НАА (наприклад, інфекції, АГ, цукровий діабет, остеопороз або катаракта, пов'язана з використанням ГК). Хоча 5-, 10- та 15-річні показники виживаності становлять 97, 97 і 86% відповідно, рівень смертності залишається підвищеним у пацієнтів із НАА порівняно із загальною популяцією [130]. За результатами іншого дослідження, кумулятивна виживаність через 5 років після початку захворювання дорівнювала 91%, а через 10 років – 84% [72], що підтвержують M.C. Park і співавт. За отриманими даними, 5- та 10-річна виживаність становила 92,9 і 87,2% відповідно, а наявність двох або більше ускладнень були чинником ризику смертності [112].

Смертність при НАА має географічні відмінності, що частково може відображати різні підходи до лікування [88]. Так, в Індії виживаність за 10 років становить 80-85% [94] з аналогічними даними у Мексиці [94]. У США показник складає до 94-96% упродовж тривалого періоду [71, 88], проте в Кореї – 93% за 5 років і 87% – 10 років [112].

Причинами летальних випадків найчастіше були серцево-судинні ускладнення, які включали застійну СН, розрив аневризми, інсульт або кровотечу [84]. Це підтвердили дані дослідження, за якими основними причинами смерті у пацієнтів із НАА були СН (46%), ниркова недостатність (11%), інсульт (9,5%) та розрив аневризми аорти (11%) [100].

Згідно з результатами ретроспективного багатоцентрового дослідження за період спостереження, що склав орієнтовно 6,1 рік, рецидиви були у 43% випадків, судинні ускладнення – у 38% та летальні наслідки – у 5%. Виживаність упродовж 5 та 10 років без подій становила 48,2 і 36,4%, без рецидивів – 58,6 і 47,7% та без ускладнень – 69,9 і 53,7% відповідно [31].

НАА може призводити до інвалідності та погіршення якості життя пацієнтів. Так, у 74% хворих відмічають зниження щоденної діяльності та у 23% – втрату працездатності [71, 88]. C.J. Abularrage і співавт. провели вивчення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (QoL), у 158 осіб із НАА. Показники були гіршими порівняно з пацієнтами, які страждали на ІХС, АГ, цукровий діабет чи захворювання периферичних артерій (усі p<0,0001). За допомогою мультиваріантного аналізу предикторами кращого фізичного компонента QoL був молодий вік (p=0,003), а фізичного і психічного – ремісія захворювання (p=0,0002 і p=0,002 відповідно) [1].

Таким чином, НАА є рідкісним СВ, що вражає аорту та її гілки і призводить до розвитку стенозів/оклюзій, дилатацій та аневризм. Рідкість НАА та різнорідність клінічних проявів часто пов'язані з пізнім виявленням та затримкою лікування. Тому діагностика НАА має базуватися на оцінці клінічних проявів, лабораторних даних та методів дослідження з візуалізацією судин. При постановці діагнозу необхідно враховувати молодий вік пацієнта, що має симптоми ішемії, асиметричний АТ або ослаблення/відсутність пульсу на променевих артеріях і дані процедур із візуалізацією. Рання діагностика НАА за допомогою МРТ-ангіографії, КТ та інших методів дозволяє своєчасно призначити імуносупресивну терапію, що приводить до покращення прогнозу пацієнтів із НАА. Своєчасне лікування ГК та іншими імуносупресивними препаратами важливе для уникнення швидкого прогресування ураження судин та може запобігти незворотним серцево-судинним ускладненням. Імуносупресивні засоби залишаються наріжним каменем медикаментозної терапії, за показаннями застосовуються хірургічні чи інтервенційні втручання. Пацієнти із НАА потребують міждисциплінарного підходу і тісної співпраці терапевтів, кардіологів, ревматологів, інтервенційних кардіологів, судинних хірургів, радіологів та інших спеціалістів.

Література

1. Abularrage C.J., Slidell M.B., Sidawy A.N. et al. (2008). Quality of life of patients with Takayasu's arteritis // Journal of Vascular Surgery. – 47 (1). – P. 131-137.
2. Akazawa H., Ikeda U., Yamamoto K. et al. Hypercoagulable state in patients with Takayasu's arteritis // Thromb Haemost. – 1996. – 75. – P. 712-716.
3. Aksu K., Donmez A., Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management // Curr Pharm Des. – 2012. – 18. – P. 1478-1493.
4. Alibaz-Oner F., Yentur S.P., Saruhan-Direskeneli G. et al. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers // Clin Exp Rheumatol. – 2015. – 33 (2, Suppl 89): S32-5.
5. Amano J., Suzuki A. Coronary artery involvement in Takayasu's arteritis. Collective review and guideline for surgical treatment // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1991. – 102 (4). – P. 554-560.
6. An X., Han Y., Zhang B. et al. Takayasu arteritis presented with acute heart failure: case report and review of literature // ESC Heart Fail. – 2017. – 4 (4). – P. 649-654.
7. Araszkiewicz A., Prech M., Hrycaj P. et al. Acute myocardial infarction and rapid development of coronary aneurysms in young woman-Unusual presentation of Takayasu arteritis? // Canadian J of Cardiology. – 2007. – 23 (1). – P. 61-63.
8. Arend W.P., Michel B.A., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of Takayasu arteritis // Arthritis Rheum. – 1990. – 33. – P. 1129-1134.
9. Arnaud L., Haroche J., Mathian A. et al. Review Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update // Autoimmun Rev. – 2011. – 11 (1). – P. 61-67.
10. Arnaud L., Kahn J.E., Girszyn N. et al. Takayasu's arteritis: an update on physiopathology // Eur J Intern Med. – 2006. – 17. – P. 241-246.
11. Arora P., Kher V., Singhal M.K. et al. Renal artery stenosis in aortoarteritis: spectrum of disease in children and adults // Kidney Blood Press Res. – 1997. – 20 (5). – P. 285-289.
12. Bicakcigil M., Aksu K., Kamali S. et al. Takayasu's arteritis in Turkey – clinical and angiographic features of 248 patients // Clin Exp Rheumatol. – 2009. – 27. – S59-64.
13. Borazan A., Sevindik O.G., Solmaz D. et al. A rare cause of renovascular hypertension: Takayasu arteritis with only renal artery involvement // Ren Fail. – 2009. – 31 (4). – P. 327-331.
14. Brunner J., Feldman B.M., Tyrrell P.N. et al. Takayasu arteritis in children and adolescents // Rheumatology (Oxford). – 2010. – 49. – P. 1806-1814.
15. Camuglia A.C., Randhawa V.K., Lavi S. Takayasu arteritis involving the left main coronary artery treated with a bioresorbable vascular scaffold // Int J Cardiol. – 2015. – 190. – P. 1-3.
16. Castlemain T.M. Takayasu's arteritis with associated aortic insufficiency and coronary ostial obliteration // J Am Acad Nurse Pract. – 2010. – 22 (6). – P. 305-311.
17. Chaudhry M.A., Latif F. Takayasu's arteritis and its role in causing renal artery stenosis // Am J Med Sci. – 2013. – 346 (4). – P. 314-318.
18. Chougule A., Bal A., Das A., Jain S., Bahl A. Uncommon associations and catastrophic manifestation in Takayasu arteritis: an autopsy case report // Cardiovasc Pathol. – 2014. – 23 (5). – P. 313-316.
19. Cid M.C., Font C., Coll-Vinent B., Grau J.M. Large vessel vasculitides // Curr Opin Rheumatol. – 1998. – 10. – P. 18-28.
20. Clifford A., Hoffman G.S. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: an update on the use of biologic therapies // Curr Opin Rheumatol. – 2014. – 26. – P. 7-15.
21. Cohen Tervaert J.W. Cardiovascular disease due to accelerated atherosclerosis in systemic vasculitides // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2013. – 27 (1). – P. 33-44.
22. Comarmond C, Cluzel P, Toledano D, et al. Findings of cardiac magnetic resonance imaging in asymptomatic myocardial ischemic disease in Takayasu arteritis // Am J Cardiol. – 2014. – 113. – P. 881-887.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

І.Ю. Головач, д. мед. н., професор, клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ;
Є.Д. Єгудіна, д. мед. н., доцент, Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, м. Дніпро

Склеродермічний нирковий криз: клініко-діагностичні акценти

І.Ю.Головач

Є.Д. Єгудіна

Системна склеродермія (ССД), або прогресуючий системний склероз – це стадійне поліорганне захворювання із характерними вазоспастичними судинними реакціями за типом синдрому Рейно та облітераційною судинною патологією з ішемічними порушеннями, при яких розвиваються специфічні автоімунні розлади, що супроводжуються активацією фіброзоутворення та надлишковим відкладанням колагену в тканинах [10].

Ураження нирок – надважливий і прогноз-визначальний клінічний прояв системного склерозу. Зокрема, склеродермічний нирковий криз (СНК) є критичним клінічним виявом ураження нирок при ССД і переважною причиною смерті у таких пацієнтів. Проте варто зазначити, що показники виживання осіб із СНК за останні роки значно покращилися [12]. Безсумнівно, рутинне застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) сумісно з іншими сучасними методами лікування СНК суттєво модифікувало наслідки цього стану, що є одним із найважливіших досягнень у терапії ССД. Однак, попри явне зменшення ранньої смертності через СНК, довгостроковий прогноз для цих пацієнтів вельми несприятливий, зважаючи на супутні ускладнення та наслідки ураження життєво важливих органів та органів-мішеней при ССД, неухильне прогресування патології, необхідність тривалого нирковозамісного лікування. Відтак СНК залишається зламним проявом хвороби, отже, необхідність раннього розпізнавання цього стану та призначення своєчасної відповідної терапії – актуальні проблеми ревматології та нефрології на сьогодні.

Ураження нирок при ССД

Незважаючи на те що СНК є найтяжчим і частим ускладненням ураження нирок при ССД, маніфестуючи, як правило, злоякісною артеріальною гіпертензією (АГ) і гострим ушкодженням нирок (ГУН), необхідно враховувати й інші проблеми, властиві ССД. До них відносять інтерстиціальний нефрит, гломерулонефрит, АНЦА-асоційований нирковий васкуліт [3], хронічну ниркову васкулопатію та нирковий паренхіматозний фіброз [2; 30]. Крім того, у хворих на ССД спостерігається висока частота мікроскопічної гломерулярної або тубулярної протеїнурії, довгострокове значення яких все ще остаточно не з'ясоване.

Визначення

Гостра склеродермічна нефропатія, або СНК характеризується вперше виявленою злоякісною АГ та/або швидко прогресуючим олігуричним варіантом ниркової недостатності на тлі встановленого діагнозу ССД. Злоякісна гіпертензія без уремії або інших проявів ураження нирок не є власне нирковим кризом [26]. Аналогічно зміни в аналізах сечі та/або помірна уремія у пацієнтів із ССД без АГ також не мають розглядатися як СНК. Існують деякі відмінності між критеріями, які використовували для визначення СНК у різних дослідженнях. Окрім того, СНК як відмітний прояв ССД не знайшов відображення в ACR/EULAR-2013 – класифікаційних критеріях щодо ССД, оскільки в цьому симптомокомплексі не було додано чутливості та специфічності діагностиці цього захворювання [33]. З іншого боку, в діагностичні критерії ССД були включені антитіла до РНК-полімерази III, які тісно асоційовані з СНК.

Епідеміологія

За даними різних джерел, для дифузної форми ССД (дССД) частота СНК становить у середньому 14%, для лімітованої (лССД) набагато менше – приблизно 3% [22]. Захворюваність на нирковий криз, мабуть, зменшилася відтоді, як почали застосовувати іАПФ, хоча в літературі немає прямих доказів того, що ця група препаратів запобігає СНК.

Нирковий криз найчастіше спостерігається у жінок та на ранній стадії ССД: до 75% випадків СНК маніфестує у період від 7,5 місяців до 4 років від першого прояву системного склерозу [33]. Також дослідження продемонстрували, що в афроамериканців СНК розвивається утричі частіше, аніж у європейців [22].

Патогенез

Основними ланками патогенезу ССД є взаємодія вродженої та адаптивної імунних систем, порушений метаболізм сполучної тканини й позаклітинного матриксу, васкулопатія мікроциркуляторного русла та порушення артеріального кровотоку в нирках [26]. Відповідно до теорії V.D. Steen і співавт. [28], у генетично схильних осіб внаслідок розвитку автоімунних реакцій, васкулопатії та фіброзу виникає специфічне ураження органів [9], зокрема й нирок. При СНК відбуваються пошкодження ендотелію, проліферація інтими та звуження ниркових артеріол, зумовлюючи зниження кровотоку, гіперплазію юкстагломерулярного апарату, гіперренінемію та виникнення АГ [26]. На рисунку 1 схематично представлено послідовність патогенетичних механізмів, які зумовлюють розвиток СНК.

Тригером виникнення СНК є вазоспазм ниркових судин (нирковий синдром Рейно), що призводить до пошкодження ендотеліальних клітин, проліферативної васкулопатії переважно дугових та інтралобулярних ниркових артерій із фібриновими тромбами та фібриноїдним некрозом [26]. Надалі відбуваються фіброз і ущільнення екстрацелюлярного матриксу клубочків та канальцевого інтерстицію, мукоїдний набряк інтими судин і концентрична гіпертрофія інтралобулярних артерій за типом «цибулевого лушпиння» [25]. Адвентиціальний і періадвентиціальний фіброз – ознака хронічної васкулопатії, що спостерігається у пацієнтів із СНК. Цікаво, що на відміну від інших захворювань нирок, ступінь інтерстиціального склерозування не має прогностичної цінності, тоді як маркери гострого судинного ушкодження (включно із фібриноїдним некрозом і тромбозом судин) пророкують погані наслідки [25]. Ураження клубочків є вторинним і розвивається внаслідок розладнання внутрішньониркової гемодинаміки із прогресом ішемії ниркової тканини.

Кінцевим результатом СНК є ініціація самовідтвореного каскаду гломерулярної гіпоперфузії, активація прозапальних цитокінів і зростання вивільнення реніну з активованого ренін-ангіотензин-альдостеронового циклу за зворотним зв'язком [25]. Гіперпродукція реніну – це один із ключових моментів патогенезу СНК, що зумовлює спазм артеріол ниркових клубочків із наступним наростанням порушень внутрішньониркової гемодинаміки, які посилюються зростанням системного артеріального тиску (АТ), додатково негативно впливаючи на гломерулярні капіляри. Водночас гіперренінемія рідко зустрічається перед гострим початком СНК і не може виступати предиктором його розвитку.

Окрім пошкодження ендотеліальних клітин і порушення бар'єрної функції, до розвитку і прогресування СНК залучена також їхня активація з експресією ними маркерів ендотелійзалежної ланки гемостазу та медіаторів фіброгенезу. У пацієнтів із СНК встановлене підвищення рівня вазоконстрикторних молекул – циркуляційного ендотеліну-1 (ЕТ-1) та ангіотензину II, трансформувального фактора росту та розчинної молекули адгезії (sVCAM).

На рисунку 2 схематично зображено послідовність патогістологічних змін і патогенетичних подій, що лежать у підвалинах розвитку СНК.

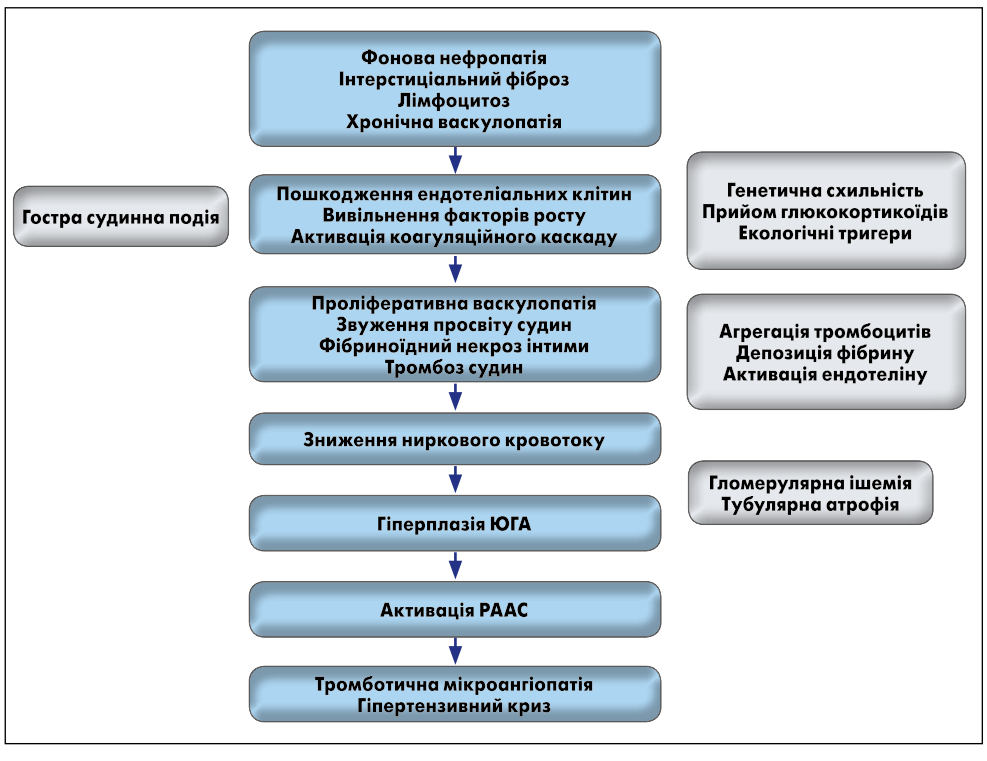


Рис. 1. Потенційні патогенетичні механізми СНК. Гостре пошкодження ендотелію судин ініціює каскад патологічних подій, що ведуть до гіпертензивного ниркового кризу із тромботичною мікроангіопатією

Примітки: РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система; ЮГА – юкстагломерулярний апарат.

Фактори ризику розвитку СНК

Про характеристики типового пацієнта із СНК детально написано у науковій літературі. Багато з цих ознак або лабораторних показників можуть бути ідентифіковані до виникнення самого невідкладного стану, через те необхідний ретельний базовий аналіз усіх випадків ССД для ймовірної оцінки ризику розвитку ГУН. Один із основних предикторів СНК – дССД. У групі осіб із дССД у 20-25% розвивався СНК, що становить 75-80% усіх випадків хвороби [26]. Набагато менше пацієнтів із лімітованою (обмеженою) формою склеродермії (CREST-синдромом) мають ризик появи СНК. Ще менше проявів ниркового кризу задокументовані у хворих на лімітовану склеродермію з високими титрами антицентромірних антитіл [28]. Таким чином, переважна більшість випадків СНК (75-80%) припадає на пацієнтів із дифузним залученням шкіри, крім того, слід підкреслити, що швидке прогресування її потовщення пов'язане з більш високою ймовірністю розвитку СНК [28].

Існує кілька характерних ознак, які допомагають ідентифікувати осіб із ризиком розвитку СНК. Це пацієнти, які майже завжди мають короткий анамнез захворювання, часто менш ніж 1 рік, поліартрит/поліартралгії, подушкоподібний щільний набряк переважно проксимальних відділів кистей і стоп (puffy fingers), тунельний синдром зап'ясткового каналу [1, 5]. Наявність

Продовження на наступній стор.

Початок на попередній стор.

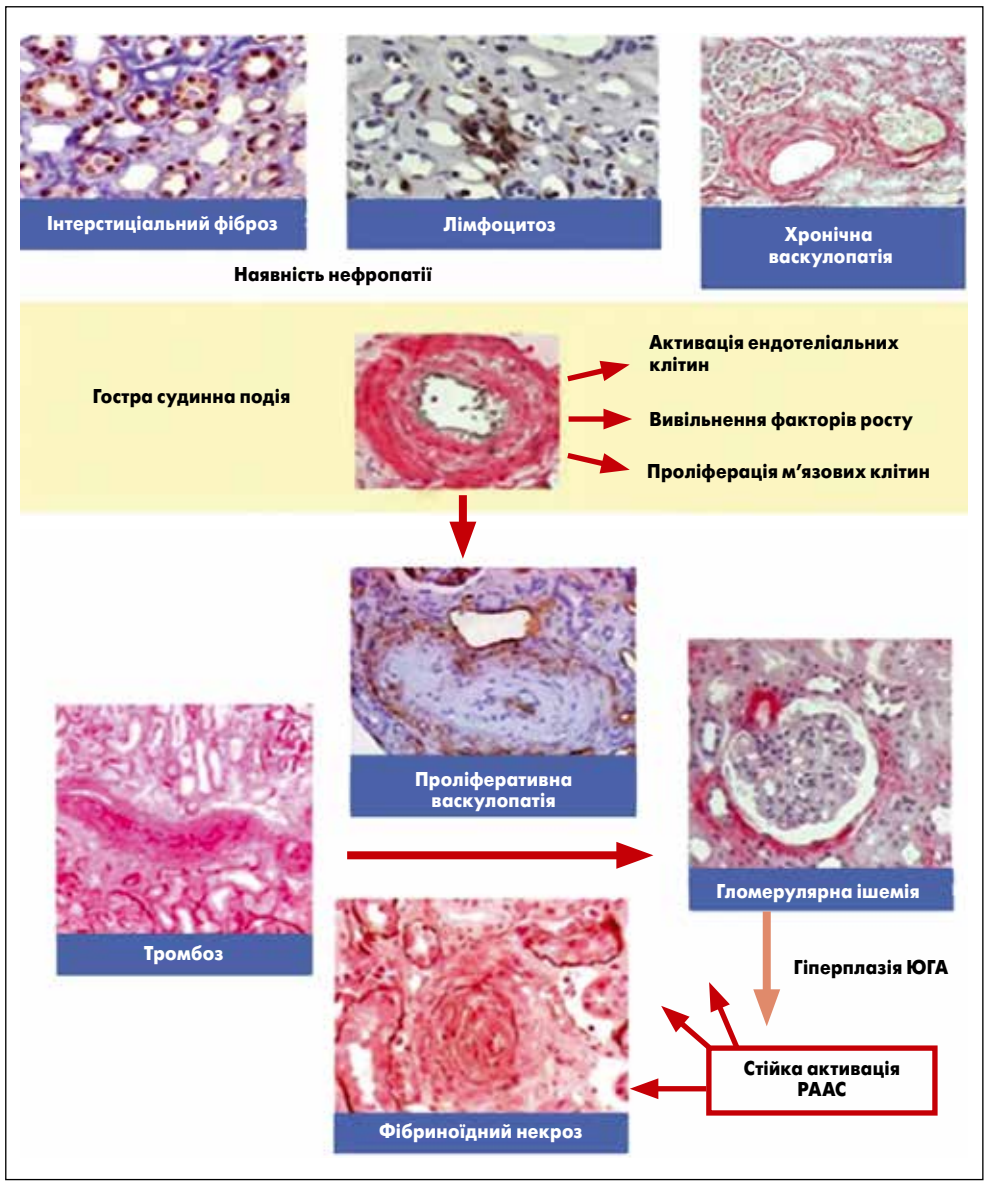


Рис. 2. Патогістологічна модель подій розвитку СНК

шуму тертя (крепітації) сухожиль, що визначається пальпаторно під час руху ліктьових, променево-зап'ясткових, колінних або гомілковостопних суглобів, у 65% хворих є надзвичайно корисним та важливим для прогнозу проявом дССД ще до розвитку дифузного шкірного ураження; до 5% пацієнтів із лССД мають таку ознаку [11]. Цей симптом пов'язаний із відкладенням фібринозних депозитів на поверхні сухожильних піхов і фасцій та нерідко передує змінам шкіри. Ураження сухожилків нерідко призводить до формування згинальних контрактур. У проспективному дослідженні EUSTAR, яке включало 1301 хворого на ССД із тривалістю патології ≤3 роки, підтверджено, що шум тертя сухожилків (відносний ризик 2,33; 95% довірчий інтервал 1,03; 6,19) є незалежним предиктором розвитку СНК [4].

Автоантитіла можуть бути корисними для оцінки прогнозу СНК. Антинуклеарні антитіла (АНА) спостерігаються у 95% пацієнтів зі склеродермією, тому їхнє виявлення в периферичній крові у пацієнтів зі злоякісною гіпертензією може бути важливою діагностичною ознакою. Антитіла до РНК-полімерази III – власне склеродермічне специфічне антитіло, яке визначається виключно при дССД; у понад 50% хворих із цим імунологічним показником розвивається СНК [21]. Отже, антитіла до РНК-полімерази III можна використовувати як надійний предиктор виникнення СНК. І навпаки, тільки у 10% пацієнтів з антитілами до топоізомерази I, що також пов'язані з дифузним захворюванням шкіри, розвивається нирковий криз [9]. Антицентромерні антитіла, які спостерігаються при класичній лімітованій формі склеродермії (або CREST-синдромі), так само рідко асоціюються з нирковим кризом [31].

Пацієнтам із ранньою дССД рекомендовано регулярно контролювати АТ і відразу ж повідомляли лікаря, коли той має тенденцію до зростання, оскільки у більшості осіб (до 75%) із дифузною формою системного склерозу СНК розвивається у термін від 7,5 місяців до 4 років [26]. Гіпертензія в анамнезі зазвичай не властива СНК, більш типовою ознакою є вперше виявлене раптове різке неконтрольоване підвищення (наростання в динаміці) АТ.

На додаток, деякі позаниркові ураження іноді передують СНК: це безсимптомний перикардіальний випіт, застійна серцева недостатність та/або аритмія [29]. Анемія – незвичний і нечастий прояв склеродермії, але вона також може бути ранньою ознакою ниркового кризу, особливо за наявності гемолізу та тромбоцитопенії [6].

У випробуваннях підтверджено, що раннє використання високих доз глюкокортикоїдів – ГК (>15 мг/добу в еквіваленті преднізолону) часто передує розвитку СНК [29; 32]. У дослідженні «випадок-контроль» було виявлено, що нирковий криз розвивався утричі частіше протягом наступних 6 місяців у пацієнтів із ССД, які отримували ГК (преднізолон) у дозі >15 мг/добу [29].

Деякі з найбільш надійних предикторів розвитку СНК, що перераховані вище, знайшли своє підтвердження у нещодавньому міжнародному дослідженні International Scleroderma Renal Crisis Survey [14]. Так, середня тривалість захворювання від початку перших симптомів ССД до діагнозу СНК становила 1,5 року, у 75% пацієнтів діагностовано дССД, майже у половини були виявлені антитіла, асоційовані з дифузним ураженням шкіри (АНА, анти-РНК-полімераза III). Крім того, у цьому випробуванні встановлено зв'язок між прийомом ГК і ризиком смерті від СНК: кожний міліграм преднізолону підвищував ризик смерті на 4% [14].

У таблиці 1 підсумовані предиктори розвитку СНК.

Діагностичні критерії СНК

Для діагностики СНК на даний час не існує золотого стандарту. У таблиці 2 представлені сучасні чинні критерії: обов'язкова наявність двох критеріїв злоякісної (гіперренінової) АГ і швидко прогресуючої ниркової недостатності, а також як мінімум одного клініко-інструментального критерію із третьої групи [13; 33].

Близько 10% випадків СНК можуть з'являтися при нормальному АТ. Повідомляється, що саме такі прояви нормотензивного СНК мають особливо поганий прогноз. Згідно з діагностичними критеріями треба звернути увагу, що в першій групі є не тільки фіксоване підвищення АТ >150/90 мм рт. ст., але й збільшення САТ та/або ДАТ на 30/20 мм рт. ст. відповідно від звичайних показників для кожного конкретного пацієнта, тобто в останньому випадку може мати місце нормотензивний варіант СНК.

Клінічна картина

Пацієнти можуть скаржитися на сильний головний біль, порушення зору або інші симптоми гіпертензивної енцефалопатії, пов'язані з різким підвищенням АТ. Так само характерна велика кількість неспецифічних симптомів: підвищена втома, кволість, задишка або загальне нездужання. Згідно з наявними факторами ризику (прогнозонегативними чинниками), осіб із ССД і високим ризиком розвитку СНК необхідно навчити пильно відстежувати ці симптоми та самостійно контролювати рівень АТ.

Більшість пацієнтів мають значне та раптове підвищення показників АТ як маніфестацію СНК: у 90% він становить >150/90 мм рт. ст., а у 30% спостерігається ДАТ >120 мм рт. ст. До 10% клінічних випадків СНК супроводжуються нормальним АТ, хоча «нормальне» значення має бути інтерпретоване в кожному конкретному випадку, як вже зазначалося вище. Таким чином, будь-яка раптова й неочікувана зміна АТ у бік підвищення повинна насторожити лікаря та пацієнта, спонукати до подальшого спостереження й моніторингу. Для діагностики нормотензивного ниркового кризу необхідна наявність інших ознак, насамперед швидко прогресуючої незрозумілої азотемії та/або гемолітичної анемії з тромбоцитопенією [19].

Достатньо часто у пацієнтів із СНК можна виявити клінічні ознаки застійної серцевої недостатності (задишку, зокрема пароксизмальну нічну, або навіть набряк легень), серйозні шлуночкові аритмії, включно із зупинкою серця, та/або масивний перикардіальний випіт, розвиток гострого кардіоренального синдрому (1, 3 або 5-го типу) [16; 34]. Безумовно, це спричинено, насамперед, стресовим впливом високого АТ на міокард, ефектами гиперренінемії та перевантаженням об'ємом внаслідок олігуричної стадії ниркової недостатності, але робить свій внесок у цей стан і залучення до патологічного процесу міокарда, властиве для ССД.

Лабораторні феномени

Лабораторне підтвердження ГУН при СНК є основним напрямком початкової діагностики. Як правило, у загальному аналізі сечі можна виявити протеїнурію та мікрогематурію. Протеїнурія є незначною або помірною (зазвичай <2 г/добу), при мікроскопії сечі кількість еритроцитів становить 5-100 у полі зору, можуть зустрічатися поодинокі гранулоцитарні циліндри [23]. Креатинін сироватки крові найчастіше становить не менш ніж 150% від початкового значення. Вищевказані ознаки є 1-ю стадією ГУН згідно з міжнародними консенсусними рекомендаціями щодо ведення таких пацієнтів [16]. Знову ж таки, «нормальну» функцію нирок слід інтерпретувати з обережністю, оскільки показник креатиніну може досягти відносного збільшення на 150%, не піднімаючись вище нормального абсолютного діапазону. Рівень креатиніну швидко зростає у перші кілька днів від початку ниркового кризу і, як правило, продовжує підвищуватися навіть після адекватного контролю АТ та становить 0,5-1,0 мг/дл на день.

Таблиця 1. **Предиктори розвитку СНК**

Прогнозонегативні	Прогнозонезалежні
Тривалість захворювання <4 роки Дифузне ураження шкіри Швидке прогресування потовщення шкіри Антитіла до РНК-полімерази III Поява гемолітичної анемії Контрактури великих суглобів Кардіоваскулярні події • перикардіальний випіт • застійна серцева недостатність • аритмії Прийом високих доз глюкокортикоїдів (>15 мг/добу в преднізолоновому еквіваленті протягом 6 попередніх місяців) Носійство HLA-DRB1*0407 і DRB1*1304	Попередні епізоди підвищення рівня АТ Зміни в аналізі сечі Стабільний, злегка підвищений рівень креатиніну сироватки крові Антитопоізомеразні або антицентромерні антитіла Патологічні аномалії ниркових судин

Таблиця 2. **Клінічні критерії СНК**

Наявність 1-го та 2-го критеріїв
1. Вперше виявлена АГ, АТ ≥150/85 мм рт. ст. [1], зафіксоване щонайменше двічі протягом доби або підвищення САТ і/або ДАТ ≥20/30 мм рт. ст. відповідно від звичайних цифр
2. Зниження функції нирок: зменшення ШКФ на ≥10% або ШКФ <90 мл/хв/1,73 м^2, або підвищення рівня креатиніну сироватки на ≥50% відносно базального рівня, або ≥120% від верхньої межі норми для даної лабораторії
3. Будь-яка із вказаних нижче ознак: • ретинопатія, типова для гострого гіпертонічного кризу • вперше виявлені (за винятком інших причин): – протеїнурія 2+ або >500 мг/добу та більше – гематурія 2+ і більше або >10 клітин у полі зору – тромбоцитопенія <100×10^9/л – гемолітична анемія (зокрема виявлення фрагментів еритроцитів, шистоцитів або ретикулоцитоз) • гіпертензивна енцефалопатія • гострий набряк легень • олігурія або анурія • біопсія нирок із типовими особливостями, зокрема потовщенням інтими внутрішньониркових артерій і артеріол із клітинною проліферацією («цибулинне лушпиння»), фібриноїдним некрозом і зморщуванням гломерул

Примітки. [1]Зазначений рівень АТ визначено Нью-Йоркською асоціацією серця як виражена гіпертензія.
САТ – систолічний АТ, ДАТ – діастолічний АТ, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

Мікроангіопатична гемолітична анемія, яка характеризується нормохромними, фрагментованими еритроцитами, ретикулоцитозом і тромбоцитопенією, зустрічається майже у половини пацієнтів із СНК. Кількість тромбоцитів рідко буває нижчою за 20 000/мм^3, і нормалізація рівня цих клітинних елементів є першою ознакою адекватної відповіді на терапію, навіть незважаючи на те, що триває зростання рівня креатиніну в сироватці крові. Тромбоцитопенія при СНК зазвичай малосимптомна, проте анемія може сприяти розвитку серцевої недостатності.

Лікування

Найважливішим аспектом ведення пацієнтів із нирковим кризом є рання діагностика цього стану. Надзвичайно важливо виявити хворих із високим ризиком розвитку такого ускладнення, навчити їх самостійно виконувати моніторинг АТ щонайменше двічі на день, і за появи гострих симптомів – головного болю, задишки, запаморочення або синкопе у сукупності із високим АТ – негайно звернутися до лікаря. Також необхідно проводити регулярну оцінку аналізів сечі та біохімічних показників крові щодо функції нирок. Це особливо важливо за тривалості анамнезу дССД менш ніж 4 роки. Якщо за станом здоров'я пацієнта із ССД спостерігає сімейний лікар, то при виникненні маніфестної АГ або інших відповідних симптомів, аномалій аналізу сечі або наростання ниркової недостатності необхідна негайна консультація у ревматолога та/або нефролога. Таким чином, можна своєчасно запідозрити розвиток СНК і розпочати лікування. У разі встановлення діагнозу СНК хворий має бути негайно госпіталізований. Метою лікування СНК є досягнення нормального АТ. Відповідно до сучасних рекомендацій [18], АГ при СНК слід корегувати шляхом призначення іАПФ або збільшення їхньої дози при попередньому прийомі. іАПФ короткої дії краще використовувати у гемодинамічно нестабільних ситуаціях. Зниження цифр АТ є головною метою терапії СНК, проте для цього може знадобитися кілька днів, протягом яких потрібно збільшити дози іАПФ до максимальних, можливо, подвоювати їх кожні 24 години. Необхідний також ретельний моніторинг пацієнта з щоденними оцінками загального аналізу крові та функції нирок. Потрібно пам'ятати, що ймовірне прогресивне погіршення останньої впродовж перших кількох діб, незважаючи на розпочате лікування. Це ключовий момент, оскільки лікар може необґрунтовано скасувати або зменшити дозу іАПФ з огляду на їхню неефективність або побічні ефекти, але не треба поспішати.

При збереженні високої АГ на тлі максимальної дози іАПФ до лікування СНК додають блокатори кальцієвих каналів, α-блокатори (доксазозин), моксонідин, нітропрусид натрію та клонідин. Антагоністи рецепторів ангіотензину II при ізольованому прийомі є менш ефективними, аніж іАПФ, що, ймовірно, пов'язано з відсутністю ефекту на брадикінін. Бета-блокатори протипоказані при СНК через вплив на периферичний кровообіг. Зазвичай для терапії АГ при СНК немає необхідності у призначенні парентеральних антигіпертензивних засобів, хоча інфузія нітратів може знадобитися у разі виникнення гострої лівошлуночкової недостатності та набряку легень на тлі СНК.

Останніми роками з'явилися дані про використання антагоністів ендотелінових рецепторів (бозентану та ситаксентану) при СНК [15], що є обґрунтованим підходом, зважаючи на високі рівні циркулюючого ЕТ-1, а також підвищену експресію рецепторів і лігандів ендотеліну [20].

У разі розвитку СНК додатково рекомендується використовувати ілопрост – стабільний аналог простацикліну, що має вазодилатуючі та антиагрегантні властивості. При внутрішньовенному використанні ілопрост збільшує нирковий плазмотік, розширюючи приносну та виносну артеріоли [7].

У випадках необхідності замісної ниркової терапії методами вибору є гемофільтрація або гемодіаліз. Результати останніх досліджень показують, що останній потрібний половині пацієнтів із СНК через перевантаження об'ємом внаслідок зниження ниркової функції або для контролю АТ при резистентній АГ. За оптимального лікування діаліз можливо перервати у 16-55% хворих на СНК. Іноді при повільно прогресуючому розвитку СНК можна скористатися перитонеальним діалізом як ініціальною терапією. Водночас при несприятливих варіантах перебігу СНК єдиним варіантом лікування є трансплантація нирки [35]. У зв'язку з наявною можливістю відновлення ниркової функції операцію слід проводити не раніше ніж через 18-24 місяці після появи СНК. Проте частота повторного розвитку СНК у нирковому трансплантаті сягає 20-50% [8].

Різні біологічні агенти, зокрема інгібітори TNF, анти-CD20 (ритуксимаб), моноклональні антитіла до інтерлейкіну-6 (IL-6), екулізумаб та інгібітори тирозинкінази, проходять дослідження для оцінки ефективності та безпеки при СПК.

Плазмаферез на сьогодні не розглядається як метод вибору при СНК, оскільки його ефективність вкрай низька. Однак він є провідним методом лікування при деяких асоційованих станах, як, наприклад, тромбоцитопенічна пурпура, тяжка мікроангіопатична гемолітична анемія та коагулопатія споживання [17].

Лікування ускладнень СНК у вигляді ураження життєво важливих органів, зокрема набряку легень і гіпертензивної енцефалопатії, слід проводити відповідно до чинних стандартів і рекомендацій для терапії цих станів. На рисунку 3 представлений узагальнений алгоритм ведення хворих на СНК.

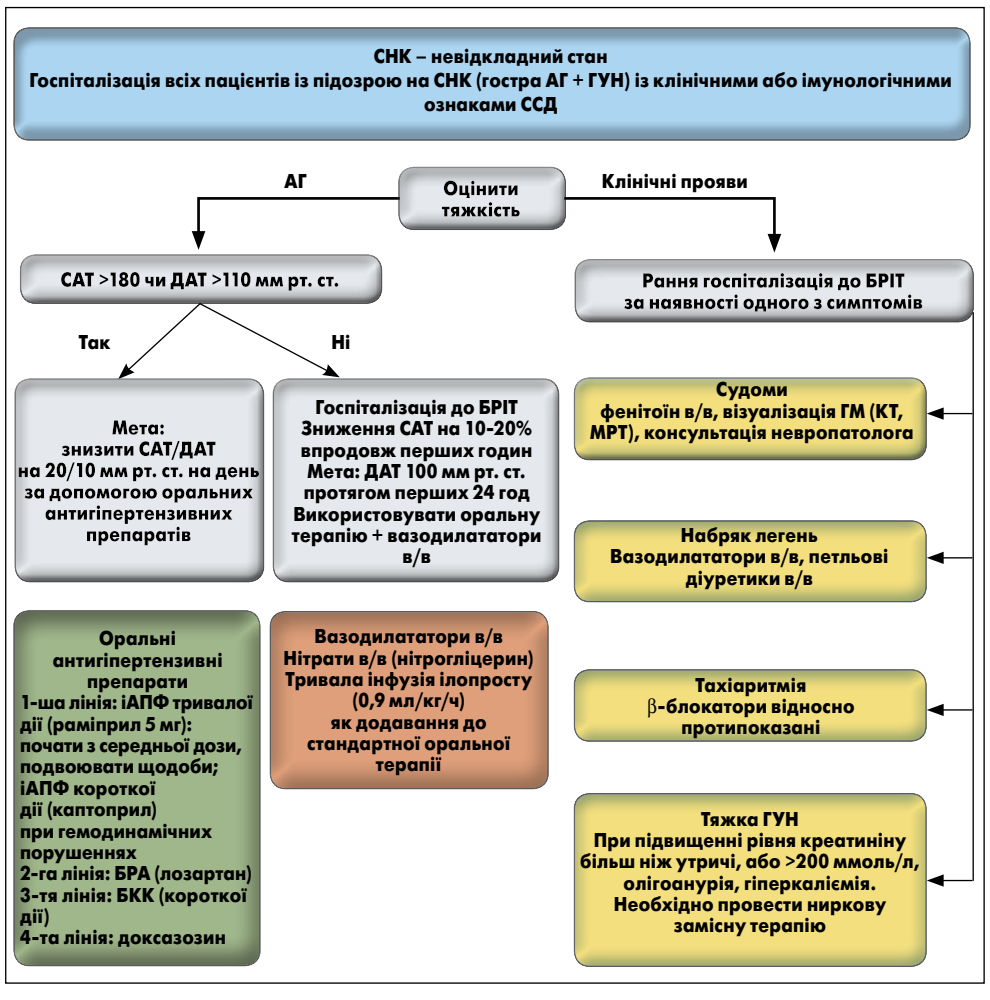


Рис. 3. Алгоритм ведення хворих на СНК

Примітки. БРІТ – блок реанімаційної та інтенсивної терапії, в/в – внутрішньовенно, ГМ – головний мозок, КТ – комп'ютерна томографія, МРТ – магнітно-резонансна томографія.

Література

1. Нейко Є.М., Яцишин Р.І. Основні дебютні прояви системної склеродермії // Галицький лікарський вісник. – 2001.– Т. 8, № 2. – С. 45-47.
2. Нейко Є.М., Яцишин Р.І. Патологія нирок при системній склеродермії // Галицький лікарський вісник. – 2001. – № 3. – С. 77-79.
3. Arnaud L., Huart A., Plaisier E. et al. ANCA-related crescentic glomerulonephritis in systemic sclerosis: revisiting the "normotensive scleroderma renal crisis" // Clin Nephrol. – 2007. – Vol. 68, № 3. – P. 165-70.
4. Avouac J., Walker U.A., Hachulla E. et al. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study // Ann Rheum Dis. – 2016. – Vol. 75, № 1. – P. 103-109.
5. Bellando-Randone S., Guiducci S., Matucci-Cerinic M. Very early diagnosis of systemic sclerosis // Pol Arch Med Wewn. – 2012. – Vol. 122, № 1. – P. 18-23.
6. Bose N., Chiesa-Vottero A., Chatterjee S. Scleroderma renal crisis // Semin Arthritis Rheum. – 2015. – Vol. 44, № 6. – P. 687-694.
7. Casigliani R.S., Della R.A., Pepe P. et al. Long-term cyclic intravenous iloprost in systemic sclerosis: clinical experience from a single center // Reumatismo. – 2012. – Vol. 64, № 3. – P. 158-165.
8. Cheung W.Y., Gibson I.W., Rush D. et al. Late recurrence of scleroderma renal crisis in a renal transplant recipient despite angiotensin II blockade // Am J Kidney Dis. – 2005. – Vol. 45, № 5. – P. 930-934.
9. Denton C.P. Renal manifestations of systemic sclerosis – clinical features and outcome assessment // Rheumatology. – 2008. – Vol. 47, № 5. – P. 54-56.
10. Desbois A.C., Cacoub P. Systemic sclerosis: an update in 2016 // Autoimmun Rev. – 2016. – Vol. 15. – P. 417-426.
11. Gabriele V., Vettori S., Cuomo G. et al. Early systemic sclerosis: short-term disease evolution and factors predicting the development of new manifestations of organ involvement // Arthritis Res Ther. – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 188.
12. Guillevin L., Berezne A., Seror R. et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls // Rheumatology (Oxford). – 2012. – Vol. 51, № 3. – P. 460-467.
13. Hoa S., Stern E.P., Denton C.P., Hudson M. Towards developing criteria for scleroderma renal crisis: A scoping review // Autoimmun Rev. – 2017. – Vol. 16, № 4. – P. 407-415.
14. Hudson M., Baron M., Tatibouet S. et al. Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis-results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey // Semin Arthritis Rheum. – 2014. – Vol. 43, № 5. – P. 666-672.
15. Izzedine H., Rouvier P., Deray G. Endotelin receptor antagonism- based treatment for scleroderma renal crisis // Am J Kidney Dis. – 2013. – Vol. 62 (2). – P. 394-395.
16. KDIGO. Clinical practice guideline for acute kidney injury (AKI) // Kidney Int Suppl. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 4.
17. Kfoury Baz E.M., Mahfouz R.A., Masri A.F., Jamaleddine G.W. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a case of scleroderma renal crisis treated with twice-daily therapeutic plasma exchange // Ren Fail. – 2001. – Vol. 23, № 5. – P. 737-742.
18. Kowal-Bielecka O., Landewe R., Avouac J. et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) // Ann Rheum Dis. – 2009. – Vol. 68, № 5. – P. 620-628.
19. Manadan A.M., Harris C., Block J.A. Thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic sclerosis // Semin Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 34, № 4. – P. 683-688.
20. Mouthon L., Bussone G., Berezne A. et al. Scleroderma renal crisis // J Rheumatol. – 2014. – Vol. 41. – P. 1040-1048.
21. Nguyen B., Assassi S., Arnett F.C., Mayes M.D. Association of RNA polymerase III antibodies with scleroderma renal crisis // J Rheumatol. – 2010. – Vol. 37, № 5. – P. 1068.
22. Nihtyanova S.I., Schreiber B.E., Ong V.H. et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis // Arthritis Rheumatol. – 2014. – Vol. 66, № 6. – P. 1625-1635.
23. Penn H., Denton C.P. Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease // Curr Opin Rheumatol. – 2008. – Vol. 20, № 6. – P. 692-696.
24. Penn H., Howie A.J., Kingdon E.J. et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes // QJM. – 2007. – Vol. 100, № 8 – P. 485-494.
25. Penn N., Quillinan N., Khan K. et al. Targeting the endothelin axis in scleroderma renal crisis: rational and feasibility // Q J Med. – 2013. – Vol. 106, № 9. – P. 839-848.
26. Shanmugam V.K., Steen V.D. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management // Curr Opin Rheumatol. – 2012. – Vol. 24, № 6. – P. 669-676.
27. Steen V.D., Mayes M.D., Merkel P.A. Assessment of kidney involvement // Clin Exp Rheumatol. – 2003. – Vol. 21, № 3. – P. 29-31.
28. Steen V.D., Medsger Jr T.A., Osial Jr T.A. et al. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis // Am J Med. – 1984. – Vol. 76, № 5. – P. 779-786.
29. Steen V.D., Medsger T.A. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis // Arthritis Rheum. – 1998. – Vol. 41. – P. 1613-1619.
30. Steen V.D., Syzd A., Johnson J.P. et al. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma // J Rheumatol. – 2005. – Vol. 32, № 4. – P. 649-655.
31. Sugimoto T., Sanada M., Kashiwagi A. Is scleroderma renal crisis with anti-centromere antibody-positive limited cutaneous systemic sclerosis overlooked in patients with hypertension and/or renal dysfunction? // Nephrology (Carlton). – 2008. – Vol. 13, № 2. – P. 179-180.
32. Trang G., Steele R., Baron M., Hudson M. Corticosteroids and the risk of scleroderma renal crisis: a systematic review // Rheumatol Int. – 2012. – Vol. 32(3). – P. 645-653.
33. Van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al. 2013. Classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology / European league against rheumatism collaborative initiative // Ann Rheum Dis. – 2013. – Vol. 72, № 11. – P. 1747-1755.
34. Wipff J., Gallier G., Dieude P. et al. Angiotensin-converting enzyme gene does not contribute to genetic susceptibility to systemic sclerosis in European Caucasians // J Rheumatol. – 2009. – Vol. 36, № 2. – P. 337-340.
35. Woodworth T.G., Suliman Y.A., Furst D.E., Clements P. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis // Nat Rev Nephrol. – 2016. – Vol. 12. – P. 678-691.

Конкор® Конкор Кор®

Бісопрололу фумарат

Працює на **результат**

- Надійний контроль АТ[1]
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС[1, 3]
- Конкор Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН[2]
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН[1, 2, 4]

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. **Фармакотерапевтична 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 ß1-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 діастоли. **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.

RUS-CIS/CONCO/0318/0010

ТОВ Фарма Старт | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK

acino
Швейцарські стандарти якості

Л.А. Міщенко, д. мед. н., **О.Г. Купчинська**, д. мед. н., **В.Б. Безродний**, к. мед. н., ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Застосування β-адреноблокаторів при хронічній серцевій недостатності. Місце бісопрололу

Серцева недостатність (СН) є одним із прогностично несприятливих наслідків кардіоваскулярних захворювань. П'ятирічне виживання хворих на тяжку застійну СН IV функціонального класу (ФК) за класифікацією NYHA не перевищує 50%, при цьому ризик раптової смерті в них у 5 разів вищий, аніж у загальній популяції [2, 6, 12].

Л.А. Міщенко

Найчастішою причиною розвитку СН можна вважати порушення метаболічних процесів у міокарді, зумовлені різними чинниками, зокрема ішемією, запаленням тощо, які в сукупності призводять до змін структури, регіональної та загальної функції серцевого м'яза, розвитку його діастолічної та систолічної дисфункції й недостатності. Внаслідок цього порушується адекватна перфузія органів і тканин відповідно до потреб їхнього метаболізму. Компенсаторна реакція організму полягає в активації симпатоадреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем. На початковому етапі розвитку хронічної СН (ХСН) компенсаторні нейрогуморальні реакції є позитивними – сприяють забезпеченню адекватного кровопостачання тканин. Однак їх пролонгована активація чинить дезадаптивну дію – збільшує потребу міокарда в кисні, спричиняє його ремоделювання, виникнення та посилення ішемії, апоптоз і некроз кардіоміоцитів, активацію запалення, розвиток склерозу та фіброзу, зміни співвідношення між популяціями адренорецепторів, негативно впливає на функцію нирок тощо, призводячи до прогресування СН.

Метою лікування хворих на СН є зниження смертності, зменшення потреби у проведенні стаціонарної терапії, поліпшення клінічного перебігу захворювання та якості життя пацієнтів. Стандартом сучасного фармакологічного лікування СН є застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту – іАПФ (або блокаторів рецепторів ангіотензину II у разі непереносимості іАПФ), β-адреноблокаторів, діуретиків, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, інгібіторів I_f-каналів і додаткове використання інших засобів із менш очевидним позитивним впливом на прогноз [6].

Наявна сьогодні доказова база є ґрунтовним свідченням ефективності β-адреноблокаторів у лікуванні ХСН. Ці препарати належать до першої лінії терапії СН, адже сприяють не тільки поліпшенню клінічного перебігу синдрому, а й подовженню життя пацієнтів із ХСН.

Препарати із групи блокаторів β-адренорецепторів, а саме метопролол, бісопролол, карведилол і небіволол, сприяють істотному підвищенню виживання хворих на СН у тривалій перспективі [12, 29]. Вперше про ефективність застосування β-адреноблокаторів у лікуванні СН повідомили F. Waagstein і співавт. у 1975 р. [30]. З того часу питання поліпшення перебігу та прогнозу ХСН під впливом β-адреноблокаторів стало предметом цілої низки масштабних рандомізованих досліджень, які змінили підходи до ведення таких хворих. Результати досліджень MDC, MERIN-HF, CIBIS II, COPERNICUS, SENIORS продемонстрували ефективність метопрололу, бісопрололу, карведилолу та небівололу в лікуванні пацієнтів із ХСН.

Бісопролол (Конкор®) довів свою здатність покращувати прогноз хворих на СН III-IV ФК за NYHA із фракцією викиду лівого шлуночка <35% у дослідженні CIBIS II, де під впливом бісопрололу спостерігалося зниження частоти смерті від усіх причин на 32% (рис. 1), раптової смерті – на 42%, госпіталізацій – на 15%. У зв'язку зі значною перевагою бісопрололу над плацебо щодо вищезгаданих кінцевих точок дослідження було припинено достроково [9].

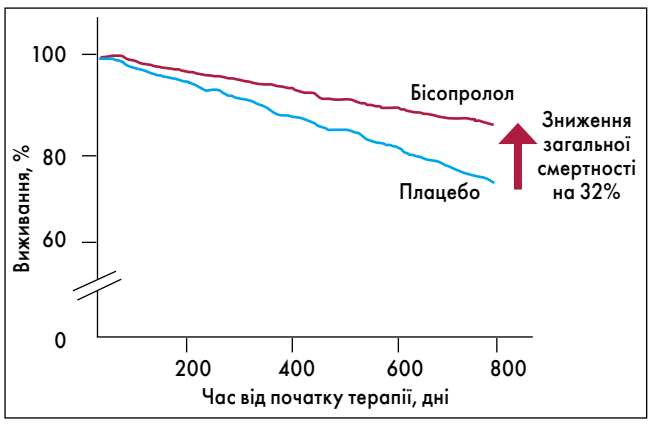


Рис. 1. Зниження загальної смертності у хворих на ХСН на тлі терапії бісопрололом і плацебо (p<0,0001)

У ході ще одного масштабного дослідження з бісопрололом CIBIS III з'ясоване питання тактики лікування хворих на ХСН. Був проведений порівняльний аналіз ефективності двох схем стартової терапії хворих на ХСН: стандартної – іАПФ із подальшим додаванням β-адреноблокатора й альтернативної – бісопролол із подальшим додаванням іАПФ. Встановлено, що стартове лікування СН бісопрололом не поступається за ефективністю стандартній схемі (початок терапії з еналаприлу), а за наявності супутньої тахікардії, порушень серцевого ритму (зокрема фібриляції передсердь – ФП), інфаркту міокарда така стратегія є патогенетично обґрунтованою [33]. Крім того, було виявлене істотне зниження частоти раптової смерті у пацієнтів, які отримували ініціальну терапію бісопрололом (рис. 2).

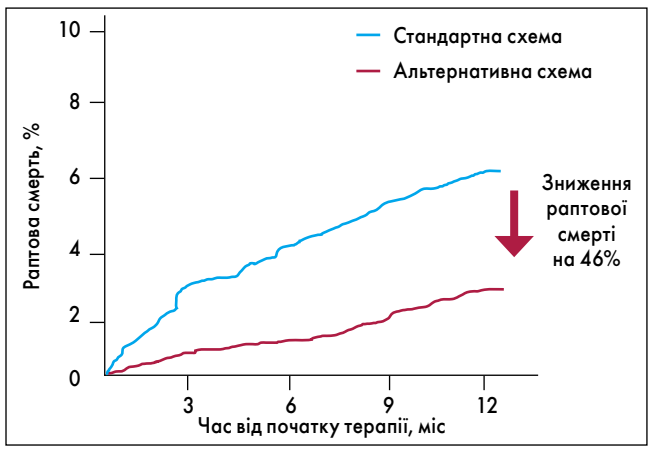


Рис. 2. Зниження частоти раптової смерті у хворих на ХСН на тлі застосування стандартної та альтернативної схем лікування (p<0,05)

Принциповий механізм дії β-адреноблокаторів полягає в конкурентному зв'язуванні з β-адренорецепторами, наслідком чого є блокада їхньої взаємодії з катехоламінами. Це гетерогенна група лікарських засобів, серед яких виділяють селективні (впливають переважно на β_1-адренорецептори, проте при значному збільшенні дози їхня селективність зникає) та неселективні (впливають на обидва підтипи β-адренорецепторів – β_1 і β_2); препарати із внутрішньою симпатоміметичною активністю та без неї; блокатори одночасно двох типів адренорецепторів – α та β; лікарські засоби з ефектом вивільнення оксиду азоту.

Зважаючи на наслідки збудження β_1- і β_2-адренорецепторів, кардіоселективність β-адреноблокаторів може мати значення при виборі препарату для лікування ХСН. Кардіоселективність визначається індексом селективності – співвідношенням впливу препарату на β_2- та β_1-адренорецептори. Так, індекс селективності метопрололу становить 1:20, а бісопрололу – 1:75 [5, 7]. Експериментальні дослідження на кролях і щурах свідчать про досить високий індекс селективності небівололу – 1:48 та 1:55 відповідно [21], проте в дослідженнях із людськими β_1- і β_2-адренорецепторами було встановлено лише 10-разове переважання його впливу на β_1- порівняно з β_2-адренорецепторами [22]. Отже, з-поміж β-адреноблокаторів, які рекомендовані для лікування СН, бісопролол характеризується найвищим рівнем кардіоселективності.

Кардіоселективність β-адреноблокаторів має вирішальне значення при їхньому застосуванні у пацієнтів із деякими супутніми захворюваннями. Серед тих, що найчастіше спостерігаються в осіб із СН і певною мірою впливають на її перебіг, важливе місце посідають цукровий діабет – ЦД (25,2%), хронічне обструктивне захворювання легень – ХОЗЛ (18,9%), хронічна хвороба нирок (13,2%), перенесені транзиторні ішемічні атаки чи інсульт (12,5%) і атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок (12,2%) [1].

Селективність до β_1-адренорецепторів зумовлює також кращу переносимість β_1-адреноблокаторів на противагу неселективним представникам цього класу [3].

Мінімізація негативних ефектів блокади β_2-адренорецепторів при застосуванні кардіоселективних β-адреноблокаторів насамперед знижує ризик несприятливого впливу терапії. Нейтральний метаболічний ефект бісопрололу зумовлений відсутністю істотної дії препарату на синтез інсуліну, чутливість до нього тканин і метаболізм глюкози, що продемонстровано в численних дослідженнях. У хворих на ЦД на тлі прийому бісопрололу не спостерігали значних змін умісту в крові глюкози та глікованого гемоглобіну, епізодів гіпоглікемії, не виникало потреби в корекції доз цукрознижувальних препаратів [4, 15, 32].

Варто зазначити також нейтральність селективних β-адреноблокаторів, передусім бісопрололу (Конкор®), щодо ліпідного метаболізму: вони не впливають на вміст у крові тригліцеридів (ТГ) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНП) [14]. Проте у хворих на артеріальну гіпертензію метопролол сприяв підвищенню вмісту ТГ у крові на 30% [24], а застосування небівололу супроводжувалося формуванням атерогенних субстанцій ЛПНП [23].

Як зазначалося вище, близько 19% пацієнтів із СН мають супутнє ХОЗЛ. З іншого боку, за даними популяційних досліджень, близько половини хворих на ХОЗЛ помирають від серцево-судинних захворювань [25]. Аналіз результатів досліджень ARREST і PHARM вказує на зростання до 15% ризику раптової смерті в пацієнтів із ХОЗЛ. Особливо небезпечним із точки зору розвитку серцево-судинних ускладнень вважається період загострення ХОЗЛ [11]. Зіставний аналіз ефектів високоселективного β-адреноблокатора бісопрололу та неселективного β-адреноблокатора з α-адреноблокуючими властивостями карведилолу в пацієнтів із легкою/помірною ХСН і ХОЗЛ показав кращу переносимість і більшу ефективність бісопрололу. Цільову дозу препарату добре переносили 56% осіб у групі бісопрололу та 42% – карведилолу; небажані явища спостерігали в 19 та 42% хворих відповідно. Крім цього, форсований об'єм видиху достовірно збільшився (p=0,046) при застосуванні бісопрололу й не змінився у групі карведилолу [16]. За результатами метааналізу 22 рандомізованих досліджень за участю пацієнтів із легким і середньотяжким перебігом ХОЗЛ, було встановлено, що селективні β-адреноблокатори, зокрема бісопролол, не погіршують форсований об'єм видиху за секунду; більше того, на тлі їх застосування зберігається позитивний вплив β_2-агоністів на динаміку цього показника [28]. В експерименті на моделі мишей із захворюванням дихальних шляхів продемонстровано позитивний ефект β-адреноблокаторів щодо зменшення запального процесу та бронхіальної секреції слизу [19]. F.H. Rutten і співавт. схиляються до думки, що застосування β-адреноблокаторів в осіб із ХОЗЛ не тільки безпечне, але й може сприяти зниженню частоти загострень захворювання та збільшенню тривалості життя таких пацієнтів [27].

Орієнтовно 12% хворих на СН мають супутнє атеросклеротичне захворювання артерій нижніх кінцівок, що традиційно ставить під питання використання у них β-адреноблокаторів. Утім, як і у випадку із ХОЗЛ, селективні β-адреноблокатори не протипоказані таким пацієнтам і мають застосовуватися для лікування ХСН. Результати метааналізу 11 контрольованих досліджень показали відсутність негативного впливу селективних β_1-адреноблокаторів на клінічні симптоми, зокрема дистанцію ходи, у хворих на ЦД із хронічною ішемією нижніх кінцівок на тлі захворювання периферичних артерій легкого та помірного ступеня вираженості [26].

Близько третини пацієнтів із ХСН мають порушення ритму у вигляді ФП. Варто зазначити, що в більшості випадків ідеться про постійну форму ФП, при якій для контролю частоти серцевих скорочень найчастіше використовують β-адреноблокатори. Пряме порівняльне дослідження ефективності карведилолу та бісопрололу в осіб із тяжкою застійною СН (III-IV ФК за NYHA) дало відповідь на запитання щодо вибору β-адреноблокатора в пацієнтів із СН і супутньою ФП. Згідно з його результатами, бісопролол був ефективнішим за карведилол в осіб із ФП, про що свідчать істотніше зниження частоти серцевих скорочень і концентрації мозкового натрійуретичного пептиду, а також більша кількість випадків відновленого синусового ритму на тлі лікування бісопрололом – 48% порівняно з карведилолом – 16% (p=0,03) [17].

Отже, вибір на користь певного β-адреноблокатора має ґрунтуватися на комплексній оцінці стану пацієнта – потрібно враховувати не тільки основну патологію, а й супутні стани та захворювання. Так, за наявності у хворого на СН ХОЗЛ, атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок, ЦД, ФП вибір на користь кардіоселективного β-адреноблокатора бісопрололу забезпечить високу ефективність лікування та сприятиме поліпшенню його переносимості.

Список літератури знаходиться в редакції.

UA-CONC-PUB-112018-008

Клинический случай в кардиологии: фокус на сердечную недостаточность

В развитых странах около 1-2% взрослого населения имеют сердечную недостаточность (СН) с преобладанием риска >10% среди пациентов старше 70 лет, тогда как у 55-летних он составляет 33% для мужчин и 28% для женщин. Большинство летальных исходов у больных СН происходят по кардиоваскулярным причинам, главным образом вследствие внезапной сердечной смерти и ухудшения течения СН. Вместе с тем, современные стратегии и тактики лечения, основанные на данных доказательной медицины, переносят СН в разряд излечимых заболеваний (Ponikowski P. et al., 2016).

Клинический случай успешного лечения СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) представила **заведующая кафедрой клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор И.И. Князькова.**

Общая характеристика и жалобы

Мужчина, 60 лет, не работает. Жалобы на одышку и утомляемость при умеренной физической нагрузке.

Анамнез: в 2015 г. перенес передний распространенный инфаркт миокарда (ИМ). ФВ ЛЖ снижена до 30%. Выполнено первичное чрескожное коронарное вмешательство со стентированием инфаркт-связанной передней нисходящей артерии. Ангинозные боли после ИМ не рецидивировали. После ИМ проводили двойную антитромботическую терапию: ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 100 мг/сут и клопидрогрель по 75 мг/сут, затем монотерапия АСК по 100 мг/сут.

Пациент принимает бисопролол по 5 мг/сут, лизиноприл в дозе 10 мг/сут и аторвастатин по 40 мг/сут. В стационаре в 2015 г. выявлен сахарный диабет (СД) 2-го типа, на основании чего провели инсулинотерапию (3 мес), затем назначили метформин в дозе 1000 мг/сут.

В настоящее время гликемия в пределах нормы. Последние 3 мес пациент отмечал ухудшение переносимости привычной физической нагрузки в виде утомляемости и одышки, в связи с чем обратился за консультацией.

Возможные причины ухудшения состояния: неограниченное употребление жидкости и соли, бесконтрольное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) по поводу болей в спине. Последние 2 нед участковый терапевт добавил к лечению фуросемид через день по 40 мг.

Объективно: состояние пациента относительно удовлетворительное, индекс массы тела составляет 28 кг/м^2, периферических отеков нет. Аускультативно над легкими: ослабленное везикулярное дыхание в нижних отделах с обеих сторон, хрипов нет. Частота дыхания – 18/мин. Границы относительной сердечной тупости с обеих сторон расширены влево на 1,5 см. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС) составляет 68 уд./мин. Артериальное давление (АД) 123/76 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень у края реберной дуги.

Данные дополнительных методов исследования: клинический анализ, биохимия крови – без патологических изменений. Холестерин липопротеидов низкой плотности составляет 1,7 ммоль/л. K^+ в сыворотке крови – 3,8 ммоль/л.

N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида типа В составляет 726 пг/мл, NO=125 пг/мл. Гликированный гемоглобин – 6,3%, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 72 мл/мин, тропонин I не обнаружен. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС=74 уд./мин, электрическая ось сердца смещена влево, очаговые изменения миокарда ЛЖ передней локализации. Увеличение левых отделов сердца, левое предсердие – 4,4 см, конечный диастолический размер ЛЖ – 6,4 см, ФВ ЛЖ – 34%. Акинезия верхушки ЛЖ, гипокинез перегородки.

Клинический диагноз

Основной: ишемическая болезнь сердца (ИБС), постинфарктный кардиосклероз, СН (стадия IIА) с систолической дисфункцией ЛЖ, II функциональный класс (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

Сопутствующий: СД 2-го типа (целевой уровень HbA_{1C} <7%).

Общие рекомендации: ограничение потребления жидкости до 2 л/сут (до 1,5 л/сут во время эпизодов задержки жидкости), а также соли до 3 г/сут. В связи с избыточным весом и СД 2-го типа рекомендована консультация диетолога, а также регулярные аэробные физические нагрузки (ходьба от 10 до 20 минут ежедневно).

Сопутствующая терапия: необходимо регулярно проверять все используемые пациентом медикаменты и избегать тех, которые могут усугубить ХСН (бесконтрольный прием НПВП).

Механизмы прогрессирования ХСН

Лектор отметила, что механизмы прогрессирования ХСН включают миокардиальный сосудистый стресс или повреждение, следствием чего может быть повышение активности или ответа на дезадаптивные реакции, что, в свою очередь, приводит к активности ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной систем, агрессии альдостерона. Другой механизм заключается в снижении активности или ответа на адаптивные процессы, в результате чего происходит повышение концентрации натрийуретического пептида. Вместе с тем оба варианта вызывают развитие или прогрессирование ХСН.

Особая роль принадлежит альдостерону (основному минералокортикостероидному гормону коры надпочечников), который приводит к задержке в сердце натрия и жидкости (отеки), а также к экскреции калия и магния (аритмии), что способствует прогрессированию СН. При ХСН уровень альдостерона в крови может достигать 300 пг/мл, то есть увеличивается в 60 раз по сравнению с нормой. Вследствие увеличения данного показателя происходят повышение уровня вазопрессина, активация симпатической нервной системы, патологическая вазоконстрикция, агрегация тромбоцитов, отложение коллагена с последующим развитием фиброза миокарда и сосудов, что может стать причиной внезапной кардиальной смерти.

Стратегия и тактика терапии

Улучшения прогноза больных ХСН можно достичь с помощью таких лекарственных средств, как блокаторы рецепторов ангиотензина II, БРА (снижение смертности на 10%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иАПФ (на 18%), β-адреноблокаторы, БАБ (на 36%) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АМР (на 26%) (SOLVD Investigators, 1991; Wikstrand J., 2000; Granger C.B. et al., 2003; Zannad F. et al., 2011; Lemos Correia L.C., Anis Rassi Jr., 2016). В частности, по данным Европейского общества кардиологов (ESC, 2012), трехкомпонентная блокада альдостерона включает применение иАПФ/БРА, БАБ и АМР (рис. 1).

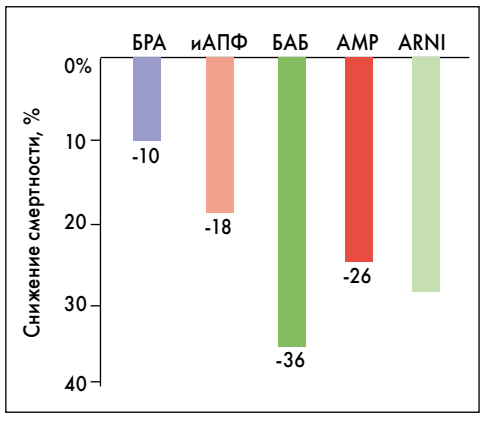


Рис. 1. Лекарственные средства, улучшающие прогноз больных ХСН
Адаптировано по данным исследований SOLVD Treatment, CHARM-Alternative, COPERNICUS, MERIT-HF, CIBIS II, RALES, EMPHASIS-HF, PARADIGM-HF

В свою очередь, последние рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической СН содержат следующий алгоритм терапии пациентов с СН и низкой ФВ:

- на начальном этапе рекомендовано назначение иАПФ и β-блокаторов: от титруемых до максимально переносимых доказательных доз (если есть толерантность/непереносимость к иАПФ, следует назначать БРА).
- если симптоматика остается и ФВ ЛЖ ≤35%, рекомендовано добавление АМР (от титруемых до максимально переносимых доказательных доз).
- если симптоматика сохраняется и ФВ ЛЖ ≤35%, третий этап предусматривает следующие возможные действия: замену иАПФ на ингибитор рецепторов ангиотензина/неприлизина (ARNI), при наличии у пациента синусового ритма и длительности QRS ≥130 мс проводят оценку для сердечной ресинхронизирующей терапии; при синусовом ритме и ЧСС ≥70 уд./мин дополнительно назначают ивабрадин.

Вышеперечисленные назначения можно комбинировать. При появлении симптомов резистентности рекомендуется рассмотреть применение дигоксина или гидролазина и изосорбида динитрата либо левожелудочкового аппарата вспомогательного кровообращения, а также трансплантацию сердца (Ponikowski P. et al., 2016).

Клинический случай: лечение

Дополнительно к терапии (100 мг/сут АСК, 40 мг/сут аторвастатина, 5 мг/сут бисопролола, 10 мг/сут лизиноприла) рекомендован эплеренон (Эплетор) в дозе 25 мг/сут и торасемид по 10 мг (утром), а также в качестве гипогликемической терапии 1000 мг/сут метформина.

Эплеренон (Эплетор) является селективным блокатором минералокортикоидных рецепторов человека. Эплеренон предотвращает связывание альдостерона, вызывает длительное увеличение концентрации ренина и альдостерона в плазме крови, что связано с регуляцией секреции ренина альдостероном по принципу отрицательной обратной связи. При этом повышение активности ренина и уровня циркулирующего альдостерона не сказывается на влиянии эплеренона на АД.

Показанием к применению эплеренона является ИМ в дополнение к стандартной терапии для уменьшения сердечно-сосудистой (СС) смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией ЛЖ (≤40%) и клиническими признаками СН после перенесенного ИМ. Также препарат назначают при ХСН в качестве вспомогательного лечения для снижения риска СС-смертности и заболеваемости у лиц с ХСН II ФК (NYHA) при дисфункции ЛЖ (ФВ ≤35%).

Эплеренон: доказательная база

Результаты метаанализа, включающего данные 25 рандомизированных контролируемых исследований (19 333 пациента), свидетельствуют о существенном снижении риска общей смертности, от СС-осложнений и внезапной смерти больных СН, связанной с АМР (Hai-Ha Le et al., 2016). Терапия эплереноном улучшает прогноз у лиц со сниженной ФВ ЛЖ (до 30%) на фоне острого ИМ, уменьшает риск внезапной смерти и прогрессирование ХСН. В двойном слепом плацебо-контролируемом испытании EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) было показано, что добавление эплеренона к оптимальной медикаментозной терапии снижает заболеваемость и смертность среди пациентов с острым ИМ, осложненном дисфункцией ЛЖ и СН. По данным B. Pitt et al. (2003), на фоне применения препарата общая летальность в течение 30 дней снижалась на 31% (p=0,004), внезапная СС-смерть – на 37% (p=0,005), смертность в течение 16 месяцев – на 15 и 21% соответственно (p=0,03), а число госпитализаций по поводу СН – на 23% (p=0,002). В свою очередь, согласно результатам исследования EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And SurvIval Study in Heart Failure), применение эплеренона способствует сокращению общей смертности на 24% (p=0,08), госпитализации по всем причинам – на 23% (p<0,001), по причине СН – на 42% (p<0,001) (Rossignol P. et al., 2014).

Более того, эффективность эплеренона подтверждена во всех подгруппах высокого риска (возраст ≥75 лет, СД 2-го типа, ФВ <35%, СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2, АД <123 мм рт. ст.). Применение препарата способствует улучшению выживаемости пациентов без значительных ассоциаций с ухудшением функции почек и гиперкалиемией (Rossignol P. et al., 2014).

Следует отметить, что сравнительная характеристика препарата ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ» продемонстрировала полную фармацевтическую и биологическую эквивалентность референтному препарату (25 или 50 мг эплеренона в пересчете на 100% безводное вещество) (рис. 2).

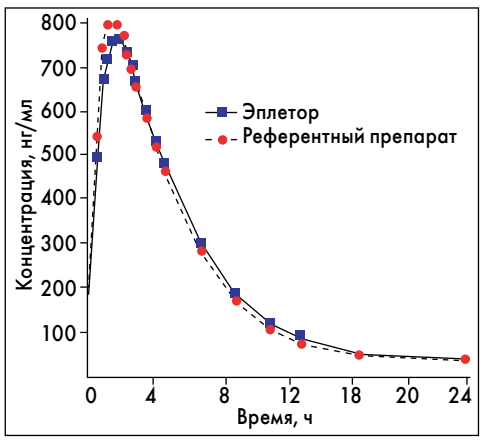


Рис. 2. Биологическая эквивалентность Эплетора референтному препарату

Клиническое обследование через 1,5 месяца

Жалоб не выявлено, пациент переносит привычные нагрузки без одышки и утомляемости. Проба с 6-минутной ходьбой: пациент прошел 500 м за шесть минут, что стало объективизацией клинического улучшения состояния – перехода из II ФК ХСН в I.

Контрольная рентгенография грудной клетки не обнаружила признаков венозного застоя в легких. Вес пациента снизился на 1,8 кг. Содержание K^+ в сыворотке крови составило 4,3 ммоль/л. При ЭхоКГ отмечена положительная динамика: систолическое давление в легочной артерии нормализовалось до 30 мм рт. ст. Остальные структурно-функциональные показатели сердца без существенных изменений (ФВ ЛЖ 34% по Симпсону).

Отменен петлевой диуретик, АМР эплеренон (Эплетор) в целевой дозе 50 мг/сут оставлен в составе терапии. Рекомендован мониторинг уровня калия и креатинина в сыворотке крови.

Выводы

Несомненная польза АМР при ХСН связана с их множественными плейотропными эффектами, главным из которых является антифибротический. Таким образом, АМР не только уменьшают симптомы ХСН у пациентов с низкой ФВ ЛЖ, но также снижают частоту госпитализаций, связанных с обострением ХСН, и продлевают жизнь.

Подготовила ***Александра Демецкая***

БХФЗ bcpp

ЭПЛЕТОР

ДОКАЗАННАЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ
ПРОИЗВОДСТВО ПО СТАНДАРТАМ GMP

СЕЛЕКТИВНЫЙ БЛОКАТОР МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ АЛЬДОСТЕРОНА

УМЕНЬШЕНИЕ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ И ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СН ПОСЛЕ ИМ

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.

Эплетор. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** 1 таблетка содержит 25 мг или 50 мг эплеренона.
Фармакотерапевтическая группа. Калийсберегающие диуретики. Антагонисты альдостерона. Эплеренон. Код АТХ C03D A04. **Фармакологические свойства.** Эплеренон предотвращает связывание альдостерона – ключевого гормона ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, участвующей в регуляции артериального давления и развитии сердечно-сосудистых заболеваний. **Показания.** Как дополнение к стандартной терапии (в т.ч. с применением β-адреноблокаторов) для уменьшения риска кардиоваскулярной заболеваемости и летальности у стабильных пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка ≤ 40 %) и клиническими проявлениями сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда. Как дополнение к стандартной оптимальной терапии для уменьшения риска кардиоваскулярной заболеваемости и летальности у взрослых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II ФК по NYHA) и систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка ≤ 30 %). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к эплеренону или к другому компоненту препарата; клинически значимая гиперкалиемия или связанные с ней состояния (уровень калия в сыворотке крови более 5 ммоль/л (мэкв/л)) в начале лечения; тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин); тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью); одновременное применение с другими калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или такими мощными ингибиторами CYP450 3A4, как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин, нефазодон; тройная комбинация ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и эплеренона. **Побочные реакции.** *Инфекции и инвазии:* инфекция, пиелонефрит. *Система крови и лимфатическая система:* эозинофилия. *Нарушения эндокринной системы:* гипотиреоз. *Метаболические расстройства:* гиперкалиемия, гипонатриемия, дегидратация, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия. *Психические нарушения:* бессонница. *Нервная система:* головокружение, синкопе, головная боль, гипестезия. *Сердечно-сосудистая система:* артериальная гипотензия, стенокардия/инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, левожелудочковая сердечная недостаточность, тахикардия, постуральная гипотензия, артериальные тромбозы конечностей. *Дыхательная система:* кашель, фарингиты. *Желудочно-кишечный тракт:* диарея, тошнота, запор, метеоризм, рвота. *Гепатобилиарная система:* повышение активности гаммаглютамилтрансферазы (ГГТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ), холецистит. *Кожа и подкожная клетчатка:* сыпь, зуд, повышенная потливость, были сообщения о случаях ангионевротического отека. *Опорно-двигательная система и соединительная ткань:* мышечные спазмы, костно-мышечные боли, боль в спине. *Мочевыделительная система:* нарушения функции почек, повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, креатинина в сыворотке крови. *Репродуктивная система и молочные железы:* у мужчин: гинекомастия, у женщин: аномальные вагинальные кровотечения. **Категория отпуска.** по рецепту. Хранить в недоступном для детей месте. **Упаковка.** По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в пачке.

Полная информация про лекарственное средство в инструкции для медицинского применения.

Р.С. МЗ № UA/12623/01/01; № UA/12623/01/02 от 08.12.2017

БХФЗ bcpp
www.bcpp.com.ua

Производитель. ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ»
03134, г. Киев, ул. Мира, 17.
тел. (044) 205-41-23

Фасовка из формы «in bulk» фирм-производителей «Синтон БВ», Нидерланды; «Синтон Хиспания С.Л.», Испания.

КОРВІТИН

КОЛИ НЕМАЄ ЧАСУ НА РОЗДУМИ

ЧИНИТЬ КАРДІОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ І РЕПЕРФУЗІЙНОМУ УРАЖЕННІ СЕРЦЯ

ВПЛИВАЄ НА ЗМЕНШЕННЯ ЗОНИ НЕКРОТИЗОВАНОГО МІОКАРДА

НОРМАЛІЗУЄ ЦЕРЕБРАЛЬНУ ГЕМОДИНАМІКУ ПРИ ІШЕМІЧНИХ УРАЖЕННЯХ

ЗМЕНШУЄ КОЕФІЦІЄНТ АСИМЕТРІЇ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

МАЄ АНТИОКСИДАНТНІ ТА КАПІЛЯРОСТАБІЛІЗУЮЧІ ВЛАСТИВОСТІ

БХФЗ bcpp
www.bcpp.com.ua

Коротка інформація про лікарський засіб КОРВІТИН® Склад: 1 флакон містить корвітину, який є комплексом кверцетину з повідоном, 0,5 г. **Лікарська форма.** Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Капіляростабілізуючі засоби. Код АТС C05C X. **Показання.** Комплексна терапія при: інфаркті міокарда; декомпенсації ХСН; ішемічному інсульті; транзиторних ішемічних атаках. Лікування та профілактика реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти та периферичних артерій. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до кверцетину та/або до інших компонентів препарату; підвищена чутливість до препаратів з Р-вітамінною активністю; виражена артеріальна гіпотензія. **Спосіб застосування та дози.** Вводити в/в краплинно (дозування див. в інструкції до медичного застосування). **Побічні реакції:** запаморочення, головний біль, заніміння язика, озноб, шум у вухах, збудження або загальна слабкість; свербіж, анафілактичний шок; гіперемія обличчя, біль за грудиною, утруднене дихання, зміни у місці введення. При швидкому в/в введенні або в комбінації з органічними нітратами можливе виникнення тимчасової помірної артеріальної гіпотензії. **Упаковка.** По 5 флаконів у касеті, по 1 касеті у пеналі. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Р.П.МОЗ України № UA/8914/01/01 від 26.04.2018. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Виробник:** ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» ,Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41- 23; (044) 497-71- 40.

Корвитин: обзор клинической ситуации

По материалам XIX Национального конгресса кардиологов Украины (26-28 сентября 2018 года, г. Киев)

Клинические случаи всегда привлекают внимание врачей, поскольку из-за большого количества пациентов, которые принимают участие в исследованиях, сложно определиться с индивидуальной тактикой лечения. Поэтому на конференциях и конгрессах максимальное число слушателей собирается в залах, где есть возможность обсудить и задать вопросы о том, как происходит выбор терапии конкретного больного. Клинический случай, который представил доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины А.Н. Пархоменко, вызвал у аудитории большой интерес.

Данный разбор клинической ситуации был связан с пациенткой 72 лет с избыточной массой тела, которая поступила в отделение ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины с сердечной недостаточностью (СН) на фоне сахарного диабета (СД) и ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезнью (ГБ) и инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе. В 2012 г. в связи с прогрессированием стенокардии было проведено аортокоронарное шунтирование с установкой 2 шунтов. Однако у больной наблюдался остаточный стеноз 85% в дистальных отделах правой коронарной артерии и огибающей ветки левой коронарной артерии. После операции назначено лечение – аспирин, бисопролол, эналаприл, симвастатин по 20 мг, фуросемид.

Объективно при поступлении: положение в кровати полусидя, одышка при минимальной физической нагрузке, артериальное давление (АД) 95/70 мм рт. ст. (сниженный показатель является серьезным ограничением для проведения комплексной терапии), частота дыхания (ЧД) 24/мин, синусовая тахикардия, частота сердечных сокращений (ЧСС) 74 уд./мин, SpO2 88%. Отмечаются застойные хрипы с обеих сторон выше угла лопатки, отечность нижних конечностей.

Первый вопрос, который возник при поступлении пациентки, – дифференциальный диагноз между острым повторным ИМ, декомпенсацией СН или острой тромбоэмболией легочной артерии.

Для постановки диагноза были проведены следующие дополнительные исследования:

1. Исследование крови: маркер повреждения сердечной мышцы тропонин Т – результат отрицательный. Повышение уровня креатинина до 116 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формулам EPI и MDRD равна 39 мл/мин/1,73 м^2, что указывает на наличие хронической почечной недостаточности IIIb, выраженной диабетической нефропатии. Также в анализах присутствует незначительное повышение уровня холестерина.

2. По результатам электрокардиографии (ЭКГ) – рубцовые изменения миокарда.

3. По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) – снижение фракции выброса (ФВ) до 36%, акинез в области верхушки, нижней стенки, гипокинез межжелудочковой перегородки с переходом на переднюю стенку. Кроме того, наблюдаются регургитация и легочная гипертензия.

Исходя из вышеперечисленного, установлен диагноз: острая декомпенсированная сердечная недостаточность (ОДСН) на фоне СД и ИБС.

Стоит ли проводить коронарографию на данном этапе? Профессор А.Н. Пархоменко советует сначала провести стабилизацию состояния пациента и только затем, в плановом порядке, – данное исследование. Кроме того, следует принимать во внимание, что есть возможность возникновения контраст-индуцированной нефропатии, особенно при нарушении функции почек при СД.

Вторым вопросом является выработка стратегии лечения пациента. Что приоритетно в начале терапии данного больного? Применение диуретиков, неинвазивная вентиляция легких, снижение уровня глюкозы (без уменьшения этого показателя при декомпенсированном СД эффект диуретиков будет ниже), профилактическое антитромботическое лечение (в таком случае высокий риск венозного тромбоза) или все вышеперечисленное? На самом деле, все методы необходимо выполнять одновременно, а приоритеты могут быть только относительными.

В данном клиническом случае пациентке вводили диуретики (фуросемид) – использование с помощью инфузомата меньших доз препарата в течение 8-10 часов позволяло достичь лучшего эффекта. В дополнение, постоянно внутривенно применяли инсулин с мониторированием уровня глюкозы в крови, низкомолекулярный гепарин эноксипарин по 40 мг (профилактическая доза), периндоприл по 2,5-5 мг (учитывая исходно низкое АД), карведилол (при СН лучше переносится, чем бисопролол) в дозе 3,125-6,25 мг дважды в сутки, Корвитин по 0,5 г два раза в сутки и неинвазивную вентиляцию легких.

После стабилизации состояния АД поднялось – 110/70 мм рт. ст., ЧСС составляла 76 уд./мин. Уровень глюкозы оставался высоким – 9,0 ммоль/л, однако важно резко не снижать данный показатель с исходного 18-20 ммоль/л, поскольку развивается гипогликемия, что на фоне ишемизированного миокарда может вызвать фибрилляцию желудочков. Креатинин оставался высоким – 122 моль/л. Хрипы в легких исчезли.

После стабилизации состояния лечение было скорректировано следующим образом:

- периндоприл;
- карведилол;
- аторвастатин;
- эплеренон: очень эффективен при низкой ФВ, но могут быть дискуссии, так как он противопоказан при гиперкалиемии и ухудшении функции почек; при СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2 дозу препарата следует существенно снижать – в ряде стран его применение ограничено при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2;
- клопидогрель;
- метформин и ингибиторы натрийзависимых котранспортеров глюкозы 2-го типа, которые помогают выводить глюкозу через почки.

Возникает следующий вопрос, нужно ли добавлять в данном клиническом случае еще какие-либо препараты?

Одним из медикаментов с доказанной эффективностью при СН на фоне ИБС и ХСН является триметазидин. Данный препарат существует давно, было проведено большое количество различных исследований, которые подтверждают его эффективность и безопасность у пациентов с СН. Триметазидин внесен в европейские и украинские рекомендации по лечению пациентов с СН (2016), представленные в таблице.

Триметазидин улучшает метаболизм миокарда в условиях ишемии. За счет сохранения энергетического метаболизма в клетках, подверженных гипоксии или ишемии, он предотвращает снижение уровня внутриклеточной АТФ, тем самым обеспечивая надлежащее функционирование ионных насосов и трансмембранного Na^+-K^+-потока при сохранении клеточного гомеостаза. Кроме того, триметазидин подавляет β-окисление жирных кислот за счет ингибирования длинной цепочки 3-кетоацил-КоА-тиолазы, которая увеличивает окисление глюкозы. Это позволяет удовлетворить потребность ишемических клеток в энергии и поддерживать надлежащий энергетический метаболизм во время ишемии.

У пациентов с ИБС триметазидин действует как метаболическое средство, сохраняющее внутриклеточный уровень высокоэнергетических фосфатов в кардиомиоцитах. Противоишемический эффект не сопровождается влиянием на гемодинамику (Glezer M. et al., 2017; Rosano G. et al., 2007).

Еще один препарат, который показал свою эффективность у пациентов с ОДСН, – это кверцетин. Естественный биофлавоноид, широко распространенный в природе, уже достаточно давно (с конца 40-х гг. XX века) применяется для улучшения микроциркуляции при различных состояниях. Учитывая полученные в 90-е гг. результаты коллективом ученых НАНУ, АМНУ с участием Борщаговского ХФЗ и отдела реанимации и интенсивной терапии Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины, была разработана новая внутривенная форма этого липофильного лекарственного средства, которая получила патентованное название Корвитин.

Кверцетин, входящий в состав препарата Корвитин, имеет свойства модулятора активности различных ферментов, принимающих участие в деградации фосфолипидов (фосфолипаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), влияющих на свободнорадикальные процессы и отвечающих за клеточный биосинтез оксида азота, протеиназ. Ингибирующее действие кверцетина на мембранотропные ферменты и, прежде всего, 5-липоксигеназу сказывается на торможении синтеза лейкотриенов LTC4 и LTB4. Наряду с этим кверцетин дозозависимо повышает уровень оксида азота в эндотелиальных клетках, что объясняет его кардиопротекторное действие при ишемическом и реперфузионном поражениях сердца. Препарат проявляет также антиоксидантные и иммуномодулирующие свойства, снижает выработку цитотоксического супероксидного аниона, нормализует активацию субпопуляционного состава лимфоцитов, и супероксид снижает уровень их активации. Тормозя продукцию противовоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-8, Корвитин влияет на уменьшение объема некротизированного миокарда и усиление репаративных процессов.

Кроме того, защитный механизм действия препарата связан с предотвращением увеличения концентрации внутриклеточного кальция в тромбоцитах и активации агрегации, а также торможением процессов тромбогенеза. Корвитин восстанавливает региональное кровообращение и микроциркуляцию без заметных изменений тонуса сосудов, увеличивая реактивность микрососудов.

Проведенное исследование у пациентов с ОДСН показало, что на фоне традиционного лечения с мочегонными препаратами СКФ достоверно снижается. Применение Корвитина способствует улучшению функции почек у лиц с ОДСН и СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2, что показано на рисунке 1 (по данным А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухова и соавт., 2010).

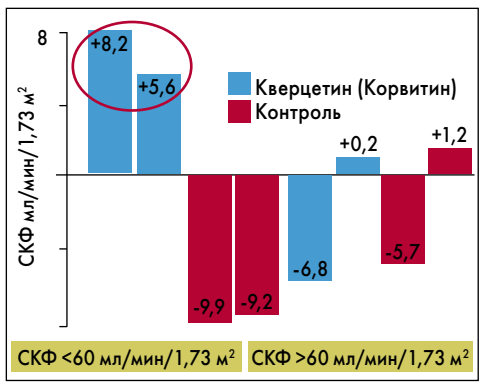


Рис. 1. Изменения функции почек при лечении Корвитином больных ОДСН

Также препарат нормализует церебральную гемодинамику при ишемических поражениях и уменьшает коэффициент асимметрии мозгового кровотока при ишемическом инсульте (рис. 2).

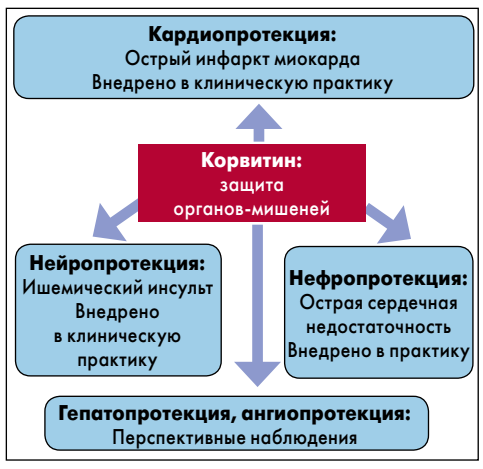


Рис. 2. Корвитин: защита органов-мишеней

В заключение докладчик отметил, что в настоящее время Корвитин используется у 100% пациентов с ОИМ как средство, позволяющее улучшить микроциркуляцию и предотвратить возникновение феномена «no-reflow» у больных при открытии сосудов. Кроме того, препарат уменьшает геморрагическую трансформацию (согласно имеющимся данным, у 40% больных ОИМ ишемический инфаркт трансформируется в геморрагический) – разрывы сердца, дилатацию, СН.

Подготовила ***Юлия Паламарчук***

Таблица. **Рекомендации по лечению стабильной стенокардии напряжения у пациентов с манифестной СН (II-IV ФК) со сниженной ФВ ЛЖ**

Рекомендации	Класс	Уровень
Шаг 1		
Рекомендовано назначать β-адреноблокатор (в дозе, имеющей доказательную базу, или максимальной, которую переносит пациент) как препарат 1-й линии, которому отдают предпочтение Цель – облегчить течение стенокардии за счет пользы, связанной с такой терапией (снижение риска госпитализаций, ассоциированных с СН, и риска преждевременной смерти)	I	A
Шаг 2: в дополнение к β-адреноблокатору или если у пациента отмечается его непереносимость		
Следует рассмотреть назначение ивабрадина как антиангинального средства больным СН со сниженной ФВ, которым этот препарат показан (наличие синусового ритма с ЧСС ≥70 уд./мин) для рекомендованного лечения СН при низкой ФВ	IIa	B
Шаг 3: для дополнительного облегчения течения стенокардии – за исключением ситуаций, когда ни одна из комбинаций не показана		
Необходимо рассмотреть назначение оральных или трансдермальных нитратов короткого действия (эффективная антиангинальная терапия, безопасная при СН)	IIa	A
Необходимо рассмотреть назначение оральных или трансдермальных нитратов длительного действия (эффективная антиангинальная терапия, действие которой при СН изучено недостаточно)	IIa	B
Можно рассмотреть назначение триметазидина, если стенокардия персистирует несмотря на лечение β-адреноблокатором (или альтернативным средством) Цель – облегчить течение стенокардии (эффективная антиангинальная терапия, безопасная при СН)	IIb	A
Можно рассмотреть назначение амлодипина у больных с непереносимостью β-адреноблокатора Цель – облегчить течение стенокардии (эффективное антиангинальное лечение, безопасное при СН)	IIb	B
Можно рассмотреть назначение никорандила у пациентов с непереносимостью β-адреноблокатора Цель – облегчить течение стенокардии (эффективная антиангинальная терапия, безопасность которой при СН не определена)	IIb	C
Можно рассмотреть назначение ранолазина у больных с непереносимостью β-адреноблокатора Цель – облегчить течение стенокардии (эффективное антиангинальное лечение, безопасность которого при СН не определена)	IIb	C

Роль и место амиодарона в лечении сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма: когда нет альтернативы

По материалам XIX Национального конгресса кардиологов Украины (26-28 сентября 2018 года, г. Киев)

В данной статье приведен обзор рекомендаций по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (ХСН) Европейского общества кардиологов (ESC, 2016). В первой части публикации внимание акцентировано на ключевых аспектах выявления и терапии ХСН.

Без сомнений, медицинские исследования с высокой степенью доказательности, метаанализы, рекомендации авторитетных мировых медицинских сообществ значительно помогают врачу-практику выбрать более точный и верный алгоритм обследования и лечения больного, быть в курсе последних тенденций, открытий. Однако не менее важными являются индивидуальный подход к каждому пациенту и собственный клинический опыт.

Своим опытом, интересными клиническими случаями делились с аудиторией **старший научный сотрудник отдела аритмий, кандидат медицинских наук Е.Н. Романова и старший научный сотрудник отдела реанимации и интенсивной терапии,** доктор **медицинских наук О.И. Иркин, ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев)**. Были рассмотрены одни из наиболее актуальных проблем кардиологии – ХСН и нарушения ритма. Докладчики выбрали интерактивный формат лекции, где врачи могли высказывать свое мнение и делиться собственным опытом, что вызвало интерес и превратило доклад в живую и весьма полезную для всех присутствующих дискуссию.

Итак, пациент с СН и фибрилляцией предсердий (ФП). Что первично? С чего начать обследование? Какую тактику лечения выбрать? Как указанные современные исследования внедрять в практику? В каких случаях опираться на четкие алгоритмы, а в каких на собственный опыт и объективное состояние конкретного больного? На эти и многие другие вопросы докладчики вместе со слушателями искали ответы.

Традиционно, начинать следует с жалоб больного. В рекомендациях ESC приведены подробные данные, где, кроме уже известных и очевидных возможных признаков ХСН, представлены нетипичные, менее специфические симптомы и жалобы (таблица).

Елена Николаевна акцентировала внимание слушателей на менее типичных, неспецифичных признаках, а также целесообразности включения в опрос и осмотр больных данных симптомов, поскольку именно их наличие может подсказать врачу дальнейшую тактику обследования. Алгоритм обследования пациентов с подозрением на СН представлен на рисунке.

Докладчики также подчеркнули, что электрокардиография (ЭКГ) является обязательным пунктом обследования, ведь у пациента нарушения ритма могут проходить асимптоматично, и тогда полученные данные будут иметь основополагающее значение. О чем же следует задуматься в таком случае? О том, что «сорвало» ритм и привело к СН.

В современных рекомендациях ESC выделяют новую позицию с использованием нейрогуморальных факторов определения СН. Речь идет о натрийуретическом пептиде (НУП). Причин повышения НУП достаточно много – как кардиальных, так и некардиальных. Поэтому вычисление его уровня целесообразно, скорее, для исключения, чем подтверждения СН. Тем не менее в рекомендациях ESC в алгоритме диагностики СН определение НУП вынесли перед эхокардиографией (ЭхоКГ). Во-первых, это просто и быстро, а во-вторых – на ЭхоКГ может отмечаться нормальная фракция выброса (ФВ), а структурные изменения – не обнаружены, но повышение уровня НУП заставит заподозрить СН и, в сочетании с другими показателями, поставить верный диагноз. Стоит отметить, что ЭхоКГ – неотъемлемый диагностический инструмент для определения наличия и степени выраженности органического поражения сердца, а также ФВ.

На важном, в контексте выбора тактики лечения, диагностическом критерии остановился О.И. Иркин, а именно на ФВ. Ранее в рекомендациях ESC выделяли нормальную ФВ (≥50%) и сниженную. Сегодня появилась еще одна позиция – «серая зона», в которую внесены пациенты с ФВ от 40 до 49%. Такие больные встречаются достаточно часто – от 10 до 20% всей популяции лиц с ХСН. Олег Игоревич отметил: «Очень метафорично и образно назвали данную когорту пациентов в рекомендациях – „средним ребенком“ (the middle child), поскольку эта позиция находится посередине. И если мы столкнулись с таким случаем, от наших совместных действий зависит, в какую группу попадет больной. Уйдет ли он в категорию пациентов со сниженной ФВ?.. А это неутешительный прогноз. А может, он удержится в „серой зоне“, или на фоне общих усилий и правильной тактики лечения удастся добиться ФВ выше 49%. В наших руках предотвратить развитие тяжелой СН у таких пациентов».

Таблица. **Симптомы и признаки ХСН**

Симптомы	Признаки
Типичные	Более специфичные
Одышка Ортопноэ Пароксизмальная ночная одышка Снижение толерантности к нагрузке Усталость Утомляемость Увеличение времени восстановления после нагрузок Отек лодыжек	Повышенное давление в яремных венах Гепатоюгулярный рефлюкс Третий сердечный тон (ритм галопа) Латеральное смещение верхушечного толчка
Менее типичные	Менее специфичные
Ночной кашель Свистящее дыхание Ощущение раздутости Потеря аппетита Спутанность мышления, особенно в пожилом возрасте Депрессия Сильное сердцебиение Головокружения Обморок Бендопнеа*	Прибавка массы тела (>2 кг/нед) Потеря веса (при тяжелой форме СН) Кахексия Сердечные шумы Периферические отеки (лодыжки, мошонка, крестец) Легочная крепитация Ослабление дыхания и притупление звука при перкуссии в базальных отделах легких (плевральный выпот) Тахикардия Неритмичный пульс Тахипноэ Дыхание Чейна – Стокса Гепатомегалия Асцит Холодные конечности Олигурия Низкое пульсовое давление

*Примечание: * Бендопнеа – одышка при наклоне вперед.*

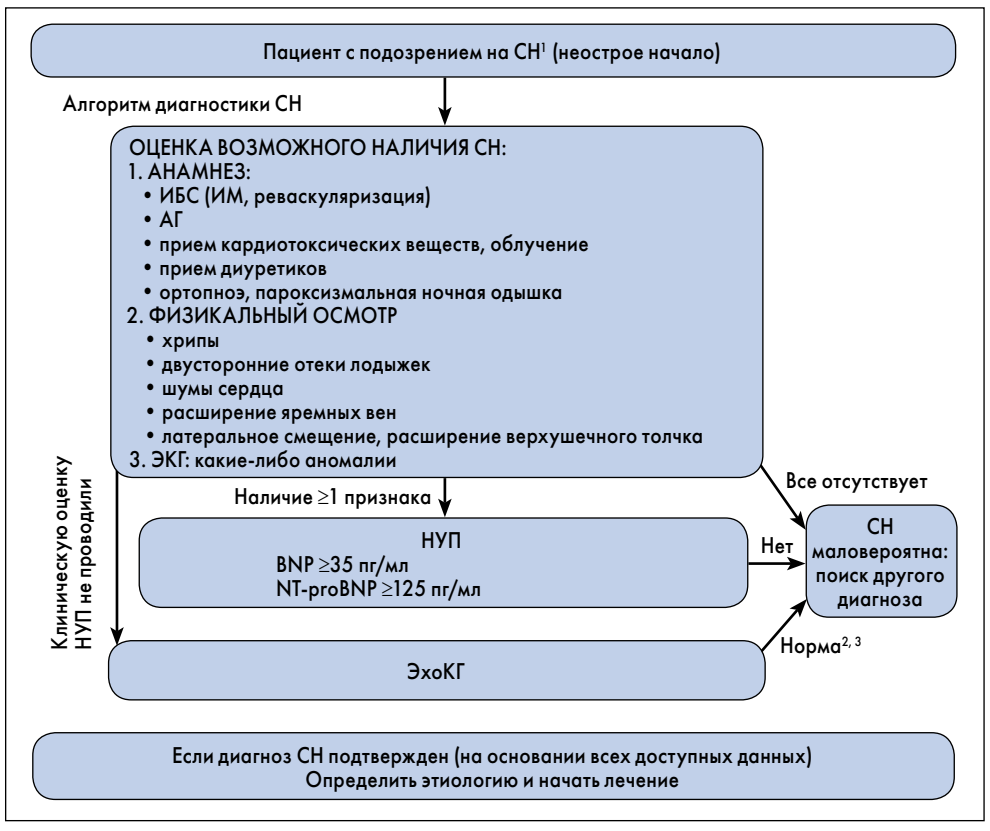


Рис. Алгоритм обследования больных с подозрением на СН

Примечания: НУП – натрийуретический пептид; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; [1] – типичные симптомы СН; [2] – нормальный объем и функции желудочков и предсердий; [3] – предположить другие причины повышения НУП.

Разбирая алгоритмы лечения СН, докладчики подробно остановились на вопросе восстановления сердечного ритма. Они привели данные научно-исследовательского проекта – реестра GARFIELD-AF, где было достоверно доказано, что у пациентов с СН и синусовым ритмом не только лучше качество жизни, но и существенно ниже уровень развития осложнений, чем у лиц с аритмиями. Стоит отметить, что у пациента с СН и ФП препаратом выбора для восстановления ритма является амиодарон (Кордарон).

Тем не менее, прежде чем восстанавливать ритм, целесообразно провести ряд мероприятий по «разгрузке» больного – устранить отеки, одышку. На этих моментах остановилась Е.Н. Романова. В первую очередь, необходимо ограничить потребление жидкости до 1,2 л/сут. При этом в данный объем следует включить первые блюда, сочные фрукты и овощи. Также важно уменьшить потребление соли в питании больного до 4 г/сут. Докладчик привела пример из опыта зарубежных коллег: в некоторых клиниках лицам с СН еду не солят, а ставят суточную норму соли на стол. Пациент должен самостоятельно распределить эту суточную дозу.

Кроме того, лектор обратила внимание на обязательное назначение мочегонной терапии. Целью данных лечебных мероприятий является превалирование диуреза над потребляемой жидкостью на 1-2 л/сут. Для контроля стоит предложить больному вести дневник, где он будет указывать количество потребляемой жидкости за день, суточный диурез, утренний вес. Оптимальная потеря веса должна составлять 1 кг/сут.

Также Елена Николаевна остановилась на том, что после достижения поставленных целей следует обязательно провести трансэзофагеальную ЕхоКГ. Почему это крайне важно, особенно в аспекте больных СН? У данных пациентов частота встречаемости полосных образований значительно больше, а феномен спонтанного контрастирования – чаще. В таких случаях следует отсрочить восстановление ритма и назначить антикоагулянтную терапию в течение 4-6 нед, а в некоторых случаях – 12 нед (под периодическим контролем состояния тромба и процесса лизиса). Если лизис произошел – обязательно необходимо восстановить ритм.

По мнению О.И. Иркина, восстановление ритма рекомендовано посредством электроимпульсной терапии. В качестве медикаментозной поддержки целесообразно назначить амиодарон с целью так называемой фармакологической кардиоверсии. Он способен поддерживать синусовый ритм после данной процедуры. Также препарат эффективен в качестве профилактики рецидива ФП. «У больных ХСН альтернативы амиодарону нет! Это класс рекомендаций 1А»,– акцентировал Олег Игоревич.

Подготовила ***Наталия Нечипорук***

Продолжение статьи читайте в следующем номере, где будут рассмотрены аспекты лечения нарушений сердечного ритма, в частности ФП, согласно обновленным рекомендациям ESC.

Кордарон®

аміодарон

ЗАДАЄ РИТМ

ПОКАЗАННЯ*

- Профілактика рецидивів:
  - шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару при наявності постійного контролю за станом пацієнта;
  - симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;
  - суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у тих випадках, коли інші препарати не мають терапевтичного ефекту або протипоказані;
  - фібриляції шлуночків.
- Лікування суправентрикулярної тахікардії: уповільнення або зменшення фібриляції або тріпотіння передсердь.
- Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка

SAUA.AMD.18.11.1209

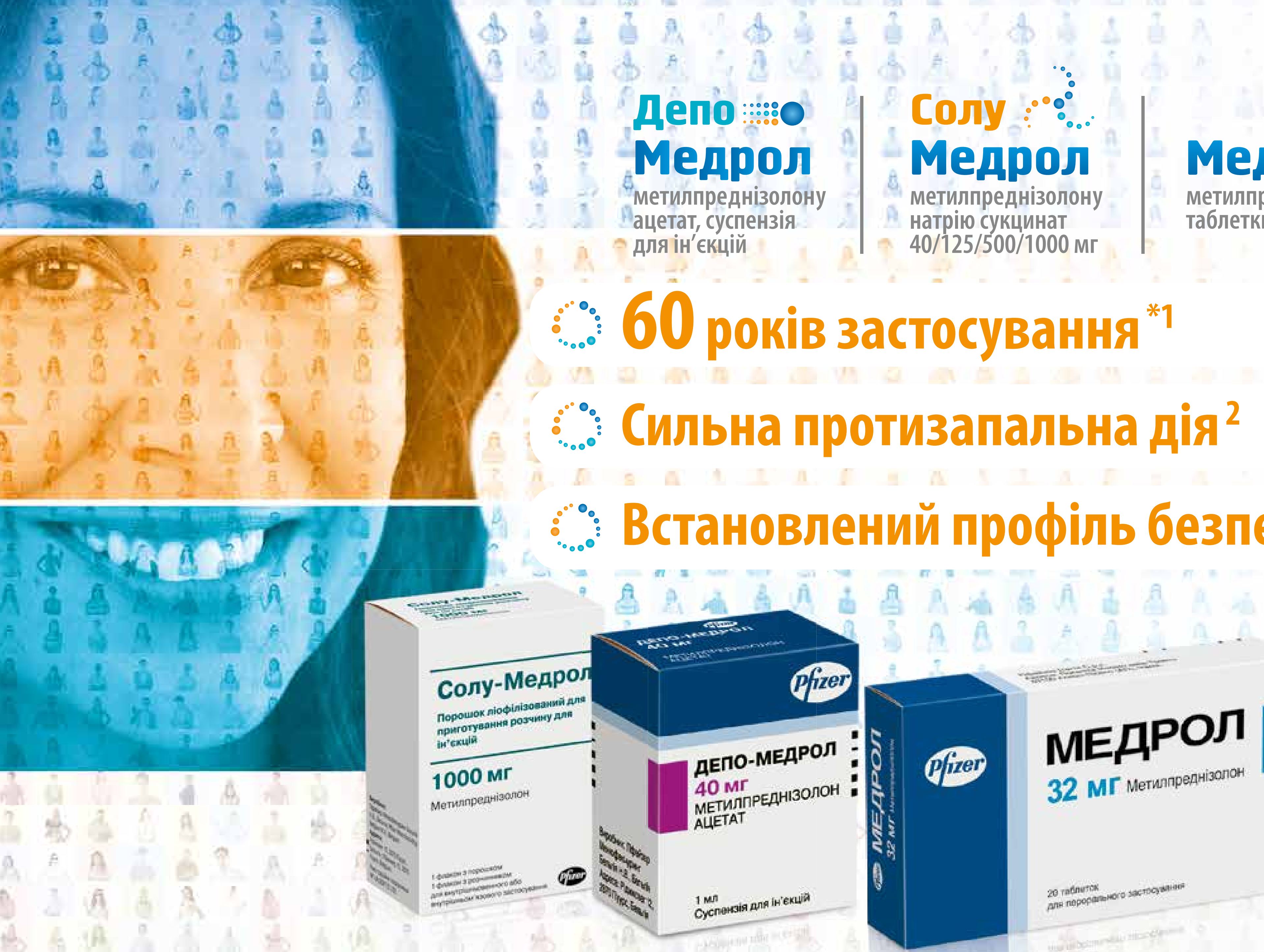
Коротка інформація* про препарат КОРДАРОН®, таблетки, 200 мг.
Склад. Діюча речовина: аміодарон; 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки.
Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні препарати III класу. **Код АТХ** C01B D01
Спосіб застосування та дози. *Початкове лікування.* Звичайна рекомендована доза препарату – по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8-10 днів. У деяких випадках для початкового лікування використовуються більш високі дози (4-5 таблеток на добу), але завжди – протягом короткого періоду часу та під електрокардіографічним контролем.
Підтримуюче лікування. Слід застосовувати мінімально ефективну дозу. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих може становити від ½ таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблеток на добу.
Протипоказання: синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця при відсутності кардіостимулятора; синдром слабкості синусового вузла при відсутності кардіостимулятора (ризик зупинки синусового вузла); порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності ендокардіального кардіостимулятора; гіпертиреоз, через можливе загострення при прийомі аміодарону; відома гіперчутливість до йоду, аміодарону або до однієї з допоміжних речовин; другий та третій триместри вагітності; період годування груддю; комбінація з препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes» (за винятком протипаразитарних засобів, нейролептиків та метадону): антиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); антиаритмічні засоби III класу (соталол, дофетилід, ібутилід); інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедарон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, вінкамін в/в, моксифлоксацин, прукалоприд, спіраміцин в/в, тореміфен, вінкамін в/в; телапревір; кобіцистат.
Побічні реакції. Дуже часто: мікродепозити у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай у межах ділянки під зіницею, які не вимагають відміни аміодарону; фотосенсибілізація, рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання в цілому) під час лікування препаратом; за винятком випадків, коли присутні клінічні ознаки дисфункції щитовидної залози, «не пов'язані з прийомом препарату» зміни з боку вмісту гормонів щитовидної залози у крові (збільшений рівень Т4, нормальний або дещо зменшений рівень Т3) не вимагають відміни препарату; зазвичай помірне та ізольоване підвищення рівнів трансаміназ (у 1,5-3 рази вище норми), яке зникало після зменшення дози препарату або навіть спонтанно; помірні розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають на початку лікування препаратом та зникають після зменшення його дози та інш.
Застосування у період вагітності або годування груддю. Враховуючи вплив аміодарону на щитовидну залозу плода, цей препарат протипоказаний до застосування під час вагітності, за винятком випадків, коли користь його призначення переважає ризик, пов'язаний з ним. Враховуючи ризик розвитку гіпотиреозу в немовляти, годування груддю протипоказане у період лікування аміодароном.
Діти. Безпека та ефективність застосування аміодарону у дітей не оцінювалися, тому застосування препарату дітям не рекомендується.
Категорія відпуску. За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу КОРДАРОН®, таблетки, 200 мг. РП UA/3683/02/01, Наказ МОЗ України № 920 від 09.08.2017.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

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

SANOFI



Контролюйте запалення там, де це необхідно

PP-MED-UKR-0005

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

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

ДЕПО-МЕДРОЛ (метилпреднізолону ацетат)

Суспензія для ін'єкцій 40 мг/мл метилпреднізолону (МП) ацетату у флаконах по 1 мл.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

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

СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднізолон)

Ліофілізований порошок 40 мг, 125 мг у двоємкісних флаконах; 500 мг, 1000 мг у флаконах + 1 флакон із розчинником; по 1 флакону у картонній коробці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Ендокринні розлади, ревматичні захворювання, колагенози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту, респіраторні захворювання; стани, які супроводжуються набряками; імуносупресивне лікування, гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. **Спосіб застосування та дози.** Солу-Медрол можна призначати у вигляді в/в або в/м ін'єкції, або у вигляді в/в інфузій. Як додаткова терапія при станах, що загрожують життю, Солу-Медрол рекомендовано вводити 30 мг/кг в/в впродовж щонайменше 30 хвилин. Введення можна повторювати кожні 4-6 годин протягом 2 діб. Пульс-терапія при лікуванні ревматоїдних захворювань: 1г/добу в/в протягом 1-4 днів або 1 г/місяць протягом 6 місяців в/в. Більш детально - див. інструкцію для застосування. **Протипоказання:** відома підвищена чутливість до метилпреднізолону або будь-якого компонента цього лікарського засобу, системні грибкові інфекції. Інтратекальний та епідуральний шляхи введення. За пацієнтами, які належать до нижченаведених особливих груп ризику, необхідно проводити ретельне медичне спостереження, а лікування вони повинні отримувати протягом якнайкоротшого періоду: діти, пацієнти з цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, психіатричними симптомами в анамнезі, окремими інфекційними хворобами, зокрема туберкульозом або певними вірусними захворюваннями, наприклад герпесом або оперізуючим герпесом, що супроводжуються симптомами в ділянці ока. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, інфекції, перитоніт. Порушення функції імунної, ендокринної систем, порушення метаболізму та обміну речовин, порушення психіки, функції нервової системи, функції органа зору, слуху та вестибулярного апарату, порушення функції серцево-судинної системи, органів дихання, грудної клітки та середостіння, порушення функції шлунково-кишкового тракту, з боку шкіри та підшкірної тканини, порушення функції опорно-рухового апарату та сполучної тканин, порушення функції репродуктивної системи і молочних залоз, загальні порушення в місці введення препарату, зміни в результатах лабораторних досліджень, ускладнення при проведенні процедур (патологічні переломи, компресійні переломи хребта, розрив сухожилля). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** При одночасному призначенні метилпреднізолону та циклоспорину відбувається взаємне пригнічення метаболізму. Препарати, що впливають на активність CYP3A4, можуть впливати на метаболізм метилпреднізолону і, тим самим, змінювати його кліренс. Метилпреднізолон може підвищувати кліренс ацетилсаліцилової кислоти. Кортикостероїди можуть як підвищувати, так і знижувати ефективність пероральних антикоагулянтів (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Особливості застосування.** Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливість до інфекцій, можуть маскувати деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Під час застосування кортикостероїдів може знижуватися опірність організму та його здатність локалізувати інфекцію. Введення живих або живих атенуйованих вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. Іноді можуть виникати алергічні реакції. Спостерігалися випадки серцевої аритмії та/або серцево-судинної недостатності. Можливі порушення психіки. Можливе підвищення рівня глюкози крові. Більш детально - див. інструкцію до застосування. **Фармакологічні властивості.** Ін'єкційна форма метилпреднизолону (синтетичний глюкокортикостероїд) для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення. Даний висококонцентрований розчин підходить для лікування патологічних станів, при яких необхідна ефективна та швидка дія гормону. Метилпреднізолон чинить сильну протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: № UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04 від 09.09.2014 р., зі змінами від 14.07.2017 р.

МЕДРОЛ (метилпреднізолон)

Таблетки 4 мг по 30 таблеток в упаковці; 16 мг по 50 таблеток в упаковці; 32 мг по 20 таблеток в упаковці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання до застосування. Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, колагенози, шкірні захворювання, алергічні стани, захворювання очей і органів дихання, гематологічні та онкологічні захворювання, набряковий синдром, захворювання травного тракту та нервової системи, трансплантація органів; туберкульозний менінгіт із субарахноїдальним блоком або при загрозі блока, у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією; трихінельоз із ураженням нервової системи або міокарда. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза препарату може варіювати залежно від показань. Високі дози можуть бути застосовані при таких клінічних ситуаціях, як розсіяний склероз (200 мг/добу), набряк мозку (200–1000 мг/добу) і трансплантація органів (до 7 мг/кг/добу). **Протипоказання.** Системні грибкові інфекції. Системні інфекції у тих випадках, коли специфічна протимікробна терапія не призначена. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до компонентів препарату. Введення живих або живих ослаблених вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. **Побічні реакції.** Часто спостерігали: інфекції (включаючи підвищену сприйнятливість до виникнення інфекцій та підвищення тяжкості інфекцій з супресією клінічних симптомів), кушингоїдний синдром, затримку натрію, затримку рідини в організмі, афективний розлад (у тому числі депресивний настрій, ейфорійний настрій), субкапсулярну катаракту, артеріальну гіпертензію, пептичну виразку (з можливою перфорацією та кровотечею), атрофію шкіри, акне, м'язову слабкість, затримку росту, порушення загоєння ран, зниження рівня калію у крові. Більш детально - див. інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A4. При супутньому застосуванні кортикостероїдів з нестероїдними протизапальними засобами може збільшуватися частота шлунково-кишкових кровотеч та виразок. Вплив метилпреднізолону на антикоагулянти для перорального застосування є варіабельним. Надходили повідомлення як про посилення, так і про зниження ефектів антикоагулянтів при їх супутньому застосуванні з кортикостероїдами. Стероїди можуть знижувати терапевтичний ефект антихолінестеразних засобів при лікуванні міастенії гравіс. Оскільки кортикостероїди можуть збільшувати концентрацію глюкози в крові, може виникнути необхідність у корекції дози антидіабетичних засобів. Більш детально - див. інструкцію. **Особливості застосування.** Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливість до інфекцій; вони можуть маскувати деякі симптоми інфекцій; крім того, на фоні кортикостероїдної терапії можуть розвиватися нові інфекції. Можуть виникати алергічні реакції. Пацієнтам, яким проводять терапію кортикостероїдами та які піддаються впливу незвичайної стресової ситуації, показане підвищення дози швидкодіючих кортикостероїдів до, під час та після стресової ситуації. Кортикостероїди, що застосовуються протягом тривалого періоду часу у фармакологічних дозах, можуть призводити до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковї системи (вторинна адренокортикальна недостатність). Більш детально - див. інструкцію. **Фармакологічні властивості.** Метилпреднізолон належить до групи синтетичних глюкокортикоїдів. Глюкокортикоїди не тільки виявляють істотний вплив на запальний процес та імунну відповідь, а також впливають на вуглеводний, білковий та жировий обмін, серцево-судинну систему, скелетні м'язи і центральну нервову систему. Більшість показань для застосування глюкокортикоїдів обумовлені їх протизапальними, імуносупресивними і протиалергічними властивостями. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.

Реєстраційне посвідчення в Україні: UA/2047/02/01, UA/2047/02/02, UA/2047/02/03 від 13.05.2017 р., зі змінами від 07.09.2018 р.

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