Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Здоров'я України — Видавничий дім

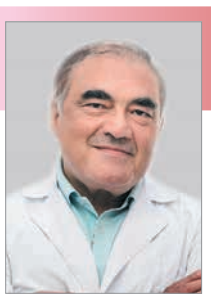
№1 (62)
березень 2019
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639

Кардіологія
Ревматологія
Кардіохірургія

Доктор медичних наук, професор
Ірина Головач

Подагра: погляд на відому хворобу крізь призму останніх відкриттів та сучасних рекомендацій

Читайте на сторінці **14**



Кандидат медичних наук
Семен Тер-Вартаньян

Ультразвукове дослідження опорно-рухового апарату: можливості використання у реальній клінічній практиці

Читайте на сторінці **18**

Доктор медичних наук, професор
Олег Жарінов

Функціональна діагностика: звертаємося до підручника Фібриляція і тріпотіння передсердь

Читайте на сторінці **22**

Доктор медичних наук, професор
Олег Сичов

Неантиаритмічні препарати з антиаритмічними властивостями

Читайте на сторінці **25**

Хартил. Показання: артеріальна гіпертензія; профілактика серцево-судинних захворювань; лікування захворювання нирок (діабетична та недіабетична нефропатія); лікування серцевої недостатності; вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більш ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда. **Побічні реакції.** Кашель, гіпотензія**. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. Р.П. № UA/3196/01/03, № UA/3196/01/04.

Хартил АМ. Показання: лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких контролюється препаратами, що призначаються одночасно у тій же дозі, що і в комбінації, але у вигляді окремих таблеток. **Спосіб застосування та дози.** Хартил® АМ приймати один раз на добу в один і той же час, незалежно від прийому їжі. Рекомендована початкова добова доза — 1 капсула 5 мг/5 мг. Максимальна добова доза — 10 мг раміприлу та 10 мг амлодипіну. **Побічні реакції.** Раміприл. Кашель, головний біль, запаморочення, індивідуальна непереносимість та ін. Амлодипін. Сонливість, артеріальна гіпотензія, серцебиття, головний біль, індивідуальна непереносимість та ін**. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. Р.П. № UA/13634/01/02, UA/13635/01/01, UA/13636/01/01, UA/13634/01/03.

*Інструкція для медичного застосування.

**Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

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

EGIS

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

ТОРАСЕМІД САНДОЗ®
(Torasemide)
Лікування АГ та набряків спричинених СН[1]

- ЗНИЖУЄ АКТИВНІСТЬ РААС[3]
- СИСТЕМНА БІОДОСТУПНІСТЬ 80 – 90%[1]
- МІНІМАЛЬНА КАЛІЙУРЕТИЧНА ДІЯ[2]
- ПІДСИЛЮЄ ДІЮ ІНШИХ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЗАСОБІВ[1]
- ТРИВАЛА ДІЯ, 1 ТАБЛЕТКА НА ДОБУ[1]

1. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Торасемід Сандоз®.
2. Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA.Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic. Clin Pharmacol Ther 1987; 42: 187-92. Мається на увазі: Мінімальна калійуретична дія торасеміда в порівнянні з фуросемідом. 3. "Переваги петльового діуретика торасеміду в лікуванні артеріальної гіпертензії" О.М Барна, Я.В. Корост. Ліки України №1(207)/ 2017 стр 11-15.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Торасемід Сандоз®
Діюча речовина: 1 таблетка містить торасеміду безводного 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг, або 20 мг, або 50 мг, або 100 мг, або 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Код АТХ С03С А04. **Показання.** Таблетки по 2,5 мг або 5 мг – артеріальна гіпертензія. Таблетки по 5 мг або 10 мг, або 20 мг – набряки, спричинені серцевою недостатністю.Таблетки по 50 мг або 100 мг, або 200 мг – набряки, підвищений артеріальний тиск при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв) при наявності будь-якого залишкового діурезу (більше 200 мл за 24 години), у тому числі у хворих, які знаходяться на гемодіалізі. Торасемід Сандоз®, РП UA/9619/01/03, UA/9619/01/04, UA/9619/01/05, UA/9619/01/06, UA/9619/01/07.
Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 1-06-ТОР-РЕЦ-0219

SANDOZ A Novartis Division

Діуретична терапія: у пошуках оптимальних шляхів

У статті представлено стислий огляд дослідження, проведеного польськими колегами K. Ozieranski et al., щодо аналізу віддалених наслідків застосування діуретиків, а саме торасеміду і фуросеміду в осіб із серцевою недостатністю (СН). Результати цієї роботи дозволять лікарю-практику обрати оптимальну діуретичну терапію для когорти пацієнтів із такою тяжкою патологією, як хронічна серцева недостатність (ХСН). Дані матеріали були опубліковані у виданні Cardiovascular Drugs and Therapy (2019).

Близько 50% пацієнтів із СН потребують повторного стаціонарного лікування протягом 6 місяців після первинної госпіталізації через погіршення стану, пов'язаного із основним захворюванням. Така статистика вказує на необхідність покращання, зокрема, симптоматичного лікування СН (Ponikowski P. et al., 2016).

Одним із важливих факторів ефективного менеджменту хворих на СН є діуретична терапія (Mueller T.M. et al., 2002). Як свідчать сучасні європейські реєстри, сечогінні препарати призначають при виписці зі стаціонара і амбулаторно приблизно 83% усіх пацієнтів із ХСН (Komajda M. et al., 2016; Maggioni A.P. et al., 2013). Слід зазначити, що поточні клінічні рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) не підкреслюють переваг будь-яких діуретиків. Проте за останніми даними доведено, що торасемід чинить сприятливий вплив на довгострокові результати у пацієнтів із ХСН, особливо молодих, або тих, які мають дилатаційну кардіоміопатію (Cosin J. et al., 2002; Murray M.D. et al., 2001).

Метою дослідження була оцінка якості життя і клініко-функціонального статусу хворих на СН залежно від включення до терапії петлевих діуретиків, а також надання порівняльної характеристики ефекту фуросеміду і торасеміду в складі комбінованої терапії на віддалені результати лікування (протягом року). Крім того, автори намагались ідентифікувати клінічні фактори, що впливали на вибір діуретика (торасеміду чи фуросеміду) під час виписки.

Первинною кінцевою точкою дослідження було визначено показники загальної смертності та госпіталізації з приводу погіршення СН протягом 30 днів після виписки; вторинні кінцеві точки включали загальну летальність і частоту госпіталізації упродовж 30 днів та загальну смертність за 180 днів після виписки.

Дане клінічне випробування проходило у два етапи – пілотний та довгостроковий. Пілотне дослідження тривало з жовтня 2009 по травень 2010 рр. Довгостроковий етап проводили із травня 2011 по квітень 2013 рр. У дослідження були залучені 1440 учасників із 2019 хворих, зареєстрованих у польських частинах реєстру із СН ESC. Реєстри включали амбулаторних і стаціонарних пацієнтів із хронічною, ускладненою або вперше виявленою СН. Під спостереженням перебували особи, які досягли 18-річного віку та відповідали діагностичним критеріям для СН. Під час проведення порівняльного дослідження збирали та враховували дані хворих щодо анамнезу захворювання, демографії, клінічного стану, результатів діагностичних тестів, фармакотерапії, зокрема частоти використання петлевих діуретиків протягом одного року. Крім того, для кожного з пацієнтів, що отримували як фуросемід, так і торасемід, було визначено функціональний клас (ФК) СН за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA).

Пацієнтів було розділено на три групи:

- ті, що отримували фуросемід;
- хворі, яким було призначено торасемід;
- учасники, які отримували обидва петлеві діуретики.

Аналіз здійснювали за допомогою псевдорандомізації – ефективного статистичного методу усунення впливу супутніх факторів, які можуть спотворювати результати обсерваційних досліджень при порівнянні груп спостереження. Дозу фуросеміду 40 мг вважали еквівалентною дозі торасеміду 10 мг.

Результати дослідження показали, що петлеві діуретики є ефективними для полегшення клінічних ознак і симптомів СН. Проте слід зважати на комбінування та дозування вказаних препаратів. У дослідженні було показано, що пацієнти, які отримували одночасно торасемід і фуросемід, мали гірший прогноз, ніж групи, що приймали по одному сечогінному засобу. Комбіноване лікування обома діуретиками відзначалося найвищою частотою первинної (23,8%) та вторинної (59,2%) кінцевих точок. Це було зумовлено, швидше за все, гіршим клінічним станом хворих на початку спостереження.

У цілому достеменно не визначено, чи є залежність між погіршенням довгострокового прогнозу для пацієнтів із СН і одночасним застосуванням двох петлевих діуретиків. Проте виявлено, що ризик смертності залежить від дози діуретичного препарату і зростає з її підвищенням. Примітно, що 50 мг фуросеміду на день (порогове значення) було визначено як один із найвагоміших предикторів смерті протягом 3 років (Dini F.L. et al., 2013; Ozieranski K. et al., 2018). Подібні ефекти порогової дози для торасеміду не досліджувалися.

Своєю чергою, наявні дані свідчать, що торасемід може надавати додаткові переваги з огляду на частоту госпіталізацій пацієнтів із приводу СН, поліпшення функціонального стану, якості життя і навіть знижувати рівень смертності порівняно з фуросемідом та іншими діуретиками. Так, ще в одному відкритому рандомізованому дослідженні (Murray M.D. et al., 2001) у 234 осіб із ХСН показане значне зниження частоти госпіталізацій щодо СН та інших серцево-судинних захворювань у пацієнтів, які отримували лікування торасемідом порівняно з фуросемідом.

Слід зазначити, що торасемід, поза його чистим діуретичним ефектом, може також забезпечити додаткові переваги у хворих на СН.

Як відомо, діуретики, особливо фуросемід, провокують активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Торасемід, на противагу, разом із діуретичною активністю поєднує в собі ефекти спіронолактону, а саме блокаду РААС. Це може послаблювати ремоделювання міокарда та кардіальний фіброз.

Аналіз даних дослідження щодо активації РААС і, зокрема, гіперсекреції альдостерону на ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) дозволив припустити, що сприятливі кардіальні ефекти торасеміду при ХСН пов'язані з його здатністю гальмувати альдостеронові рецептори не тільки в ниркових канальцях, але й у міокарді. Це приводить до покращання наповнення ЛШ та сповільнення його гіпертрофії, зниження рівня натрійуретичного пептиду. Таким чином, антиальдостеронова дія торасеміду може пояснити його здатність покращувати прогноз у хворих на СН.

Додатковою перевагою торасеміду над фуросемідом є зменшення втрати калію із сечею, що знижує ризик розвитку аритмій.

При тривалому прийомі торасемід, на відміну від фуросеміду, у хворих на СН не тільки поліпшує її ФК, але й зменшує необхідність госпіталізації через декомпенсацію СН. Також він знижує загальну летальність і смертність від серцево-судинних причин (Mamcarz A. et al., 2015; Buggey J. et al., 2015).

Таким чином, можна дійти висновку, що торасемід має більш передбачувану фармакокінетику/фармакодинаміку, менший вплив на концентрацію електролітів і, отже, кращу переносимість пацієнтами порівняно з фуросемідом.

За результатами дослідження, найбільш істотне зниження загальної смертності у групі пацієнтів, що отримували торасемід, спостерігалося в осіб віком <65 років та із дилатаційною кардіоміопатією. На початку випробування групи торасеміду та фуросеміду не відрізнялися щодо ФК СН за NYHA; через 12 місяців лікування середній ФК NYHA був значно нижчим у хворих, які отримували торасемід. Крім того, протягом спостереження застосування торасеміду асоціювалося із нижчим ризиком прогресування СН, ніж при прийомі фуросеміду (12,9% на противагу 20,0%; відповідає ≥1 ФК СН за NYHA). Крім того, у групі торасеміду пацієнти значно прихильніше ставилися до призначеного лікування завдяки меншій частоті застосування препарату, а також через рідші випадки ургентних позивів до сечовипускання (рис.).

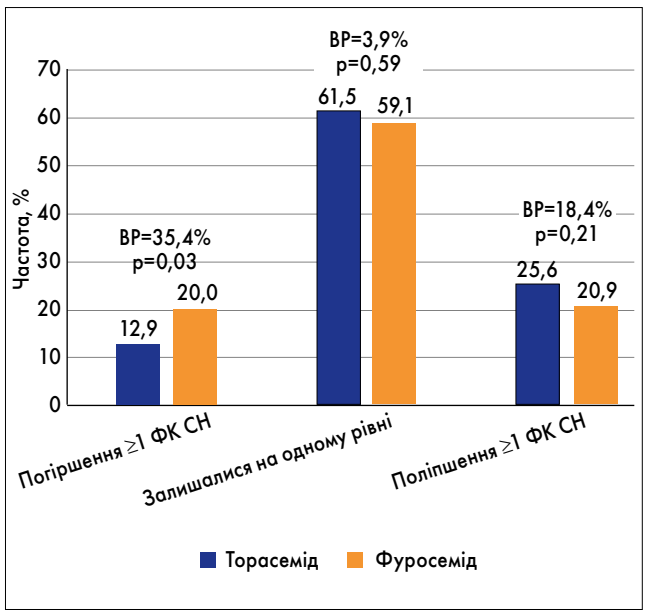


Рис. Зміни ФК СН за NYHA від початку і через 12 місяців спостереження у досліджуваній когорті пацієнтів
Примітка: BP – відносний ризик.

Загалом до цього часу групи експертів, спираючись на наявні клінічні випробування та економічну рентабельність, декларували перевагу застосування торасеміду над фуросемідом у хворих на СН. Дане дослідження підтверджує попередні звіти, які свідчать про те, що лікування торасемідом порівняно з фуросемідом може зумовити поліпшення ФК СН за класифікацією NYHA, сприяти більш оптимістичному прогнозу в пацієнтів із ХСН та покращанню їхньої якості життя.

Підготувала ***Наталія Поваляшко***

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 — хронічна серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; ХСН — хронічна 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

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**

Газета віддрукована в ДП «Преса України», просп. Перемоги, 50.
Підписано до друку: березень 2019 р.
Замовлення № 0510102. Наклад **15 000** прим.

Свідоцтво КВ № 14877-3848Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37639

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.

ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Діуретична терапія: у пошуках оптимальних шляхів 3

Новое в кардиологии: по итогам 2018 года 8

Выбор антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий 12

РЕВМАТОЛОГІЯ

СУСТАМАР® – ефективна та безпечна альтернатива застосуванню нестероїдних протизапальних препаратів при хронічних захворюваннях суглобів і хребта 11

Подагра: погляд на відому хворобу крізь призму останніх відкриттів та сучасних рекомендацій
І.Ю. Головач, Є.Д. Єгудіна 14

Альтернативные методы лечения дегенеративно-дистрофических поражений суставов: поиск продолжается 17

Ультразвукове дослідження опорно-рухового апарату: можливості використання у реальній клінічній практиці
С.Х. Тер-Вартаньян, О.П. Борткевич, А.Р. Андріасян 18

Конгресс Американской коллегии ревматологов и Ассоциации работников здравоохранения ревматологии: обзор новостей и рекомендаций 34

ШАНОВНИЙ КОЛЕГО!

Запрошуємо Вас до участі у науково-практичній конференції Асоціації ревматологів України

21-22 березня 2019 р.

В ПРОГРАМІ КОНФЕРЕНЦІЇ

- Фундаментальні основи та механізми розвитку аутоімунного та запального процесу
- Системні хвороби сполучної тканини
- Ревматичні хвороби суглобів з аутоімунними механізмами розвитку
- Запальні хвороби суглобів
- Системні та локальні васкуліти
- Фармакотерапія та біологічні агенти в ревматології
- Ад'ювантні методи в ревматології
- Імплементація e-Health/Електронні системи в ревматології
- Навчальні програми, майстер-класи
- Ревмоонкологія
- Вакцинопрофілактика ревматичних хворих
- Візуалізація в ревматології
- Актуальні питання педіатричної ревматології
- Ревмоортопедія
- Конкурс молодих вчених

РЕЄСТРАЦІЯ
21-22 березня - з 8.00 до 15.00
Попередня онлайн реєстрація (сертифікат, матеріали та запрошення на обід) здійснюється на сайті www.strazhesko.org.ua до 15 березня 2019 року включно. Після 15 березня реєстрація буде доступна тільки на місці проведення науково-практичної конференції.
Умови реєстрації на сайті www.strazhesko.org.ua

Як попередньо зареєструватися?
Зайти на сайт www.strazhesko.org.ua
В розділі "Новини" вибрати пункт "онлайн реєстрація".

Форма участі усна доповідь, доповідь на конкурсі молодих вчених.
Заявки для участі в конференції приймаються на E-mail: orgmetod2017@gmail.com

Тел. для довідок (044) 249-70-03, 275-66-22
Повна версія програми буде розміщена на сайті www.strazhesko.org.ua

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Болезнь Фабри:
от диагноза к лечению 20

Фермент-заместительная терапия
при болезни Фабри:
новые данные по эффективности
разных дозировок 21

КАРДІОЛОГІЯ

Функціональна діагностика: звертаємося
до підручника.
Фібриляція і тріпотіння передсердь
О.Й. Жарінов, Ю.А. Іванів, В.О. Куць 22

Неантиаритмічні препарати
з антиаритмічними властивостями 25

Серцеві аритмії при ішемічній хворобі серця 29

Дні аритмології в Києві 30

Діагностика та лікування
стабільної стенокардії 31

Клінічні аспекти порушень ритму:
огляд конференції 33

АНОНС

Назустріч знаменній події

17-19 квітня 2019 р. відбудеться X Ювілейний Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині – здоров'я нації». Організовують захід НАМН України, НМАПО ім. П.Л. Шупика, компанія LMT. Захід проводиться за підтримки Президента України, КМУ, МОЗ, Київської міської державної адміністрації та під патронатом Комітету з питань охорони здоров'я ВР.

Результати 9 років роботи Форуму вражають. Його відвідало більше 100 тис. фахівців з усіх куточків України та зарубіжних країн. Відбулося понад 700 конференцій, симпозіумів, семінарів, майстер-класів. Власним досвідом і цінними порадами з учасниками поділилися більше 5 тис. поважних спікерів.

На 3 дні Міжнародний виставковий центр, де проходитиме Форум, перетвориться на епіцентр подій. У рамках заходу відбудуться: Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO, де буде представлено повний спектр обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення від українських і зарубіжних компаній; Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO, на якій презентуватимуть лікарські препарати, парафармацевтичну продукцію, медичні вироби; VIII Міжнародний медичний конгрес, під час якого обговорюватимуться інноваційні розробки для профілактики, діагностики та лікування; MEDZOOM: акцент на досвід і професіоналізм (освітні школи й майстер-класи, що передбачають тестування обладнання й консультації).

Паралельно з Форумом відбуватимуться 2 профільні заходи: на міжнародному форумі «Менеджмент в охороні здоров'я» представники органів влади, керівники державних та приватних медичних закладів, головні лікарі та їх заступники, власники та представники бізнесу, міжнародні експерти обмінюватимуться досвідом щодо того, як адаптуватися до нових умов і налагодити якісну роботу під час реформування галузі. На VIII Міжнародній виставці медичного і оздоровчого туризму SPA&Wellness – Healthcare Travel Expo будуть представлені національні експозиції, провідні клініки, медичні та реабілітаційні центри, санаторно-курортні установи, SPA&Wellness курорти України, Польщі, Угорщини, Болгарії, Ізраїлю, Словаччини, Словенії, Туреччини, Південної Кореї, Малайзії, Румунії та багатьох інших країн.

З питань участі у виставках: тел.: +380 (44) 206-10-16, 206-10-98; e-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі: тел.: +380 (44) 206-10-99, 206-10-18;
e-mail: marketing@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua

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

Фабразим®

(1 мг/кг/кожні 2 тижні)

10-РІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ

Результат десятирічної ферментнозамісної терапії з використанням агалсидази бета у пацієнтів із хворобою Фабрі[2]:

ЛІКУЙТЕ ХВОРОБУ ФАБРІ У ДОЗУВАННІ

1 мг/кг

кожні 2 тижні[1]

- У **81 %** пацієнтів (42/52) не було жодних серйозних побічних реакцій* протягом інтервалу лікування
- **94 %** пацієнтів (49/52) залишилися живими наприкінці періоду дослідження
- Найкращий ефект від лікування одержали пацієнти, які розпочали його раніше і з меншим ураженням нирок

Фабразим®
агалсидаза бета

SANOFI GENZYME

Інформація про лікарський засіб Фабразим®
Склад: діюча речовина: агалсидаза бета допоміжні речовини: маніт (Е 421); натрію дигідрофосфат, моногідрат; натрію гідрофосфат, гептагідрат. **Лікарська форма.** Порошок для приготування концентрату (5 мг/мл) для розчину для інфузій. **Показання.** Фабразим® призначають для довготривалого ферментозамісного лікування дорослих та дітей віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі (дефіцит альфа-галактосидази А). **Протипоказання**. Небезпечна для життя підвищена чутливість (анафілактична реакція) до активної речовини або до будь-якого з компонентів препарату. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дослідження взаємодії з іншими препаратами та впливу на обмін речовин in vitro не проводились. Несумісність з іншими лікарськими засобами. Через відсутність досліджень на сумісність з іншими препаратами не можна змішувати і вводити Фабразим® разом з іншими лікарськими засобами. **Особливості застосування**. *Імуногенність.* Через те що агалсидаза бета (r-hαGAL) є рекомбінантним білком, можливий розвиток антитіл імуноглобуліну G у пацієнтів з низькою або відсутньою ферментною активністю. *Реакції, пов'язані з інфузіями.* У пацієнтів з антитілами до агалсидази бета більша вірогідність виникнення реакції, пов'язаної з введенням препарату, що проявляється будь-якою побічною реакцією в день введення препарату. *Реакції гіперчутливості.* Можливі прояви алергічної реакції через підвищену чутливість до компонентів препарату, який є протеїновим продуктом, що вводиться внутрішньовенним шляхом. **Застосування в період вагітності або годування груддю.** *Вагітність*. Дані про застосування агалсидази бета вагітним жінкам відсутні. *Годування груддю.* Агалсидаза бета може виводитись разом з грудним молоком. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Препарат Фабразим® може виявляти невеликий вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами, який проявляється в день прийому препарату і пов'язаний із можливим виникненням запаморочення, сонливості, вертиго і синкопе. **Спосіб застосування та дози.** Лікування Фабразим® слід проводити під наглядом терапевта, який має досвід у лікуванні хвороби Фабрі або інших спадкових хвороб обміну речовин. **Дозування.** Рекомендована доза Фабразим® становить 1 мг/кг маси тіла, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії один раз на два тижні. **Передозування.** Випадки передозування невідомі. **Побічні реакції.** До небажаних явищ, які виникають дуже часто, належать озноб, пірексія, відчуття холоду, нудота, блювання, головний біль та парестезія. У 67 % пацієнтів виникала хоча б одна небажана реакція, пов'язана із інфузією. У період постмаркетингового спостереження були повідомлення про виникнення анафілактоїдних реакцій.
Інформація про лікарський засіб призначена для медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

* Хронічний діаліз, трансплантація нирки, інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, серйозні ураження серця, інсульт, смерть.

1. Інструкція з медичного застосування Фабразим®, порошок для приготування концентрату 5 мг/мл для розчину для інфузій. Р.П. № UA/10306/01/01. Наказ МОЗ України № 920 від 09.08.2017.
2. Germain D, et al. J Med Genetics. 2015;52(5):353-358. GZEA.FABR.18.02.0091

Новое в кардиологии: по итогам 2018 года

22 января 2019 г. под председательством доктора медицинских наук, руководителя отдела сердечной недостаточности ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), профессора Леонида Георгиевича Воронкова состоялось заседание Киевского кардиологического общества. Мероприятие было посвящено достижениям в кардиологии, в частности, основывалось на материалах ежегодного Европейского конгресса кардиологов (25-29 августа 2018 года, г. Мюнхен, Германия), на котором обсуждали множество новых рекомендаций, а также других международных форумов 2018 года. Вашему вниманию представлен обзор наиболее интересных докладов ведущих специалистов в области кардиологии.

Руководитель отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук Михаил Илларионович Лутай проанализировал ряд дискуссионных вопросов европейских и американских рекомендаций. В частности, были рассмотрены новшества в коррекции дислипидемий. В рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) по контролю уровня холестерина (ХС) в крови подчеркивается необходимость изменения образа жизни (Jacobsen et al., 2019). Также подразумевается применение статинов в качестве препаратов первой линии в первичной и вторичной профилактике.

В рекомендациях приведена классификация гипертриглицеридемии (ГТГ): умеренная – 174-499 мг/дл (1,9-5,6 ммоль/л); тяжелая – >500 мг/дл (>5,6 ммоль/л); риск панкреатита возрастает при ГТГ 500-999 мг/дл.

В настоящее время лечение ГТГ предусматривает:

- изменение образа жизни;
- воздействие на вторичные факторы;
- применение статинов;
- диету с низким содержанием жиров (менее 10-15%);
- уменьшение потребления углеводов;
- отказ от алкоголя;
- употребление ω-3-полиненасыщенных жирных кислот (4 г/сут);
- терапию фибратами.

Было показано, что новая сублингвальная форма розувастатина может решить проблему статин-индуцированной миалгии, а также значительно снизить уровень ХС (Szto et al., 2018).

В то же время уменьшение количества ненасыщенных жирных кислот является предметом дискуссии, начавшейся в 2017 г. и продолжающейся до сих пор. По результатам проспективного эпидемиологического исследования PURE (135 335 человек в 18 странах), частое потребление овощей, а также насыщенных жиров способствует снижению риска общей летальности, но не смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В свою очередь, повышенное применение углеводов ведет к увеличению смертности (Dehghan et al., 2017). Таким образом, данные результаты оспаривают текущие рекомендации по потреблению насыщенных жиров и углеводов.

В исследовании по применению алирокумаба в клинической практике в Германии приняли участие 619 пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) или ишемической болезнью сердца (ИБС), использовавших статины и алирокумаб в дозе 75-150 мг в течение 24 недель. Полученные Parhofer et al. (2018) данные показали, что алирокумаб существенно снижает содержание ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у пациентов с высоким риском, а также безопасен (при ургентной терапии миалгия развивается у 7,3%, при ее прекращении – у 13,4%).

Однако далеко не все поддерживают жесткую политику снижения ХС ЛПНП. Согласно результатам испытания, проведенного в Южной Корее при участии 11 839 пациентов с ИМ, интенсивная статинотерапия незначительно связана с уменьшением частоты сердечно-сосудистых осложнений. При этом сокращение концентрации ХС <70 мг/дл является одним из важных факторов клинических исходов у лиц с острым ИМ (Lee et al., 2018).

В другом исследовании при участии представителей азиатской популяции был сделан вывод о том, что следует соблюдать осторожность при назначении статинотерапии высокой интенсивности пациентам со стентами, покрытыми лекарственными средствами. Так, при достижении целевого уровня необходимо уменьшить интенсивность для снижения риска развития случаев впервые возникшего сахарного диабета (СД) (Chung et al., 2018).

Интересные данные были получены в метаанализе пяти крупных исследований относительно зависимости пользы от применения статинов у больных ИБС от пола. Снижение общей смертности зафиксировано на уровне 6,2-6,7% среди женщин, а среди мужчин – 7,4-9,6% (Schreuder et al., 2018).

Невзирая на приведенные выше и некоторые другие результаты, целесообразность применения статинов в настоящее время не вызывает сомнений, при этом снижение уровня липидов является маркером их действия. В соответствии с концепцией сетевого анализа в развитии атеросклероза, коэкспрессия генов характеризуется как часть единого целого, прежде неизвестного липидно-лейкоцитарного генного модуля (ЛЛГМ). ЛЛГМ представляет собой своеобразный «генный мост», соединяющий липидную и воспалительную теории развития атеросклероза (Inouye, 2010). Таким образом, снижение уровня ХС ЛПНП с применением интенсивной статинотерапии в настоящее время является доказанным и наиболее эффективным путем уменьшения частоты кардиоваскулярных осложнений.

На основании современных данных докладчик сделал вывод о том, что двойная антитромбоцитарная терапия сопоставима по эффективности с известными методами вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС, позволяющими снизить их частоту:

- липидоснижающая терапия (уменьшение содержания ХС ЛПНП на 1 ммоль/л) – на 21%;
- снижение систолического артериального давления (САД) на 10 мм рт. ст. – на 20%;
- применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – на 18%;
- терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК) – на 19%.

В этой связи лектор обратил внимание на то, что на сегодняшний день накоплены противоречивые данные об эквивалентности иАФП и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) при артериальной гипертензии (АГ). Тем не менее, обзор данных 119 рандомизированных контролируемых исследований с участием более чем 500 тыс. пациентов позволил сделать вывод, что они имеют сопоставимую эффективность в снижении АД, влиянии на общую и кардиоваскулярную смертность, частоту ИМ, мозгового инсульта, сердечной недостаточности (СН), хронической болезни почек. В свою очередь, отказ от иАПФ в пользу БРА может происходить из-за побочных эффектов (например, кашля). В то же время иАПФ предпочтительнее с точки зрения цены, что важно для пациентов/стран с низким уровнем дохода.

В заключение лектор представил результаты многоцентрового исследования ПРЕСТОЛ (в котором приняла участие и Украина), посвященного эффективности терапии пациентов со стабильной ИБС и АГ с учетом целевых уровней АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Было продемонстрировано, что применение фиксированных комбинаций β-адреноблокатора (ББ) и иАПФ, в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии (ESC/ESH, 2018), способствует повышению приверженности пациентов к лечению. При этом ЧСС и АД – важнейшие параметры, которые требуют более эффективного контроля даже у больных, использующих антигипертензивную терапию. В исследовании ПРЕСТОЛ впервые были получены данные о применении фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла для одновременного контроля АД, ЧСС и снижения частоты приступов стенокардии.

Заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), член-корреспондент НАМН, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко рассмотрел в своем докладе новшества рекомендаций ESC/ESH 2018 г. по ведению лиц с АГ. По статистике, через 6 месяцев назначенную терапию прекращает каждый третий, а через 12 месяцев – каждый второй больной, поэтому в новых рекомендациях сделан акцент на улучшении приверженности к лечению путем использования «стратегии полипилл» (комбинация препаратов в одной таблетке). Для большинства пациентов следует «стартовать» с двойной комбинации.

Также предложен упрощенный алгоритм терапии АГ: основная стратегия – иАПФ/БРА в комбинации с БКК / тиазидным диуретиком; использование ББ в определенных ситуациях.

Говоря об аспектах инициации терапии при различных уровнях АД, лектор акцентировал внимание на том, что уже при АГ 1-й степени (АД 140-159/90-99 мм рт. ст.) необходимо немедленное медикаментозное лечение пациентов с высоким / очень высоким риском ССЗ, почечной недостаточностью или поражением органов и назначение фармакотерапии больным с низким/средним риском, если АД не контролируется через 3-6 месяцев изменения образа жизни.

У пациентов с ИБС, принимающих антигипертензивные препараты, рекомендуется снизить САД до ≤130 мм рт. ст. (у пожилых пациентов – до 130-140 мм рт. ст), но не менее 120 мм рт. ст., и диастолическое АД (ДАД) <80 мм рт. ст., но не ниже 70 мм рт. ст. Лицам с АГ и ИМ в анамнезе рекомендованы ББ и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; пациентам с симптоматической стенокардией – ББ и/или БКК.

Докладчик отметил, что рекомендации ESC/ESH 2018 г. содержат универсальное определение ИМ, которое в текущем году должно быть принято и в Украине.

Далее профессор А.Н. Пархоменко остановился на данных исследований, показывающих, что первичная профилактика АСК у пациентов умеренного риска не дает явных преимуществ в предотвращении кардиоваскулярных

событий и снижении смертности (даже у лиц с СД), однако повышает риск кровотечений. Поэтому внимание исследователей сфокусировано на инновационных стратегиях вторичной профилактики:

- применении ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа (9PCSK9) и ингибиторов P2Y12-рецепторов;
- антицитокиновой терапии;
- коррекции остаточных воспалительных, липидных и тромбоцитарных рисков.

Так, снижение до ≤125 нмоль/л содержания липопротеина (а) как независимого фактора развития коронарного атеросклероза, на уровень которого статины не действуют, с помощью антисенс-олигонуклеотидов позволяет с высокой достоверностью уменьшить риск повторных кардиоваскулярных событий.

Применение дапаглифлозина – препарата из группы глиптинов, блокирующего резорбцию глюкозы и натрия в почках и снижающего содержание сахара в крови без гипогликемий, – способствует снижению частоты сердечно-сосудистых событий, СН, АД и уменьшению массы тела у пациентов с СД. Докладчик отметил, что эффективность дапаглифлозина и других глиптинов в отношении снижения частоты кардиоваскулярных событий и СН доказана в ряде исследований.

А.Н. Пархоменко упомянул также результаты 5-летнего исследования REDUCE-IT, в котором было показано, что икосапент этил, производное ω-3-полиненасыщенной эйкозапентаеновой кислоты, при длительном применении эффективно снижает смертность и частоту кардиоваскулярных событий.

Кроме того, докладчик остановился на результатах исследования FREEDOM, целью которого было сравнить эффективность реваскуляризации миокарда с помощью чрескожных коронарных вмешательств и аортокоронарного шунтирования. Последнее приводило к статистически значимому снижению (на 7,9%) абсолютного риска развития неблагоприятных исходов. Однако эффективность уменьшения общей смертности при этих вмешательствах приближалась к пограничной, причем наибольшую пользу получали мужчины в возрасте до 63 лет.

Далее Александр Николаевич сфокусировал внимание на масштабном исследовании COMPASS, в котором приняли участие более 27 тыс. больных. Пациенты получали ривароксабан в дозе 2,5 мг два раза в сутки в дополнение к приему АСК 100 мг/сут либо только ривароксабан по 5 мг дважды в сутки, либо только АСК в дозе 100 мг/сут.

Было показано, что комбинация ривароксабана и АСК позволяла сократить риск сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта на 24% по сравнению со стандартной монотерапией АСК. При этом возрастало количество кровотечений. Но если рассмотреть соотношение риска развития кровотечений и пользы от лечения, конечно, позитивный эффект терапии превалировал.

Следует отметить, что локализация большинства кровотечений – желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Согласно результатам второй фазы исследования, которая уже завершена, риск желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема ривороксабана можно уменьшить, назначая ингибиторы протонной помпы.

В исследовании COMMANDER HF не было показано преимуществ применения ривароксабана в снижении риска смерти на фоне стандартного лечения в группе пациентов, перенесших острую декомпенсацию СН и характеризующихся наличием сопутствующей ИБС. Тем не менее, при терапии ривароксабаном уменьшалось число инфарктов и инсультов. Можно предположить, что ривароксабан оказывает благоприятное воздействие на тромботические события. Однако этот эффект не превысил риск смерти вследствие СН.

Кроме того, профессор А.Н. Пархоменко отметил, что ведется активная разработка препаратов, позволяющих защитить больных от такого нежелательного явления, как желудочно-кишечные кровотечения при антитромбоцитарной терапии.

Заведующая отделом гипертонической болезни ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук Лариса Анатольевна Мищенко осветила ряд ключевых позиций новых рекомендаций ESC/ESH (2018) по ведению лиц с АГ. Так, при оптимальном АД (120/80 мм рт. ст.) его следует измерять каждые 5 лет, при нормальном (120-129/80-84 мм рт. ст.) – 3 года, при высоком нормальном (130-139/85-89 мм рт. ст.) – ежегодно. При этом для исключения маскированной АГ необходим суточный и домашний мониторинг АД. При АГ (АД >140/90 мм рт. ст.) для подтверждения диагноза рекомендуется повторить измерение в медучреждении, а также осуществить суточный/домашний мониторинг АД.

Показаниями для проведения суточного амбулаторного или домашнего мониторирования АД являются:

- ситуации, когда наиболее распространена «гипертензия белого халата» (АГ 1-й степени по офисным измерениям, высокий уровень офисного АД при отсутствии гипертензивного поражения органов-мишеней);
- ситуации, когда наиболее распространена маскированная АГ: высокое нормальное офисное АД; нормальное офисное АД при гипертензивном поражении органов-мишеней либо высокий общий сердечно-сосудистый риск;
- постуральная и постпрандиальная гипотензия у леченых и нелеченых пациентов;
- значительная вариабельность офисного АД;
- необходимость оценить симптомы, ассоциированные с гипотензией при лечении;
- специальные показания: оценка АД в ночное время и его снижение (подозрение на ночную АГ при ночном апноэ сна, хроническая СН, эндокринная АГ или автономная дисфункция).

По данным отделения гипертонической болезни ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско», маскированной АГ страдают около 30% пациентов с нормальным офисным АД. Частота маскированной неконтролируемой АГ у лиц с резистентной АГ – 21%.

Согласно новым рекомендациям, стратегия лечения лиц с маскированной АГ включает модификацию образа жизни для снижения кардиоваскулярного риска, регулярное наблюдение, в том числе периодическое амбулаторное измерение АД (*класс рекомендаций I, уровень доказательности C*). Антигипертензивную фармакотерапию назначают для нормализации амбулаторного АД, учитывая прогностическое значение показателей (*класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C*). Лечение усиливают у пациентов с неконтролируемой маскированной АГ с учетом высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (*класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C*).

Первичная цель лечения состоит в снижении АД <140/90 мм рт. ст. у всех лиц с АГ (*класс рекомендаций I, уровень доказательности A*). Если оно хорошо переносится, терапевтическая цель – снижение АД до 130/80 мм рт. ст. и менее у большинства лиц с АГ (*класс рекомендаций I, уровень доказательности A*). Целевой показатель ДАД <80 мм рт. ст. должен быть достигнут у всех пациентов с АГ, независимо от уровня и риска сопутствующих заболеваний (*класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B*).

Также лектор сделала акцент на том, что антитромбоцитарную терапию, в особенности АСК в низких дозах, следует назначать для вторичной профилактики у пациентов с АГ (*класс рекомендаций I, уровень доказательности A*), тогда как для первичной профилактики у лиц с АГ без ССЗ препарат не рекомендован (*класс рекомендаций III, уровень доказательности A*). Этот вывод был сделан на основании данных трех больших исследований, представленных на Европейском конгрессе кардиологов в Мюнхене (2018) и составляющих одно из новшеств рекомендаций по АГ (ESC/ESH, 2018), которые не только дают «готовые рецепты», но и объясняют, почему нужно поступать именно так.

Ведущий научный сотрудник отделения интервенционной кардиологии ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, профессор кафедры кардиологии Национальной академии последипломного образования имени П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук Максим Юрьевич Соколов остановился на новшествах рекомендаций Европейского конгресса кардиологов (2018), Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) и Европейской ассоциации перкутанных коронарных вмешательств (EAPCI) по миокардиальной реваскуляризации (Neumann et al., 2019).

Докладчик подчеркнул, что:

- I класс рекомендаций означает, что эффективность лечения и процедуры являются доказанными и общепризнанными (зеленый свет «светофора»);
- II класс рекомендаций – противоречивые данные или расхождения во мнении относительно пользы и эффективности процедуры (желтый свет – «внимание!»); в желтой зоне, в свою очередь, выделяют две «подзоны»:
  - IIa говорит о пользе и эффективности;
  - IIb указывает, что польза и эффективность не слишком убедительны;
- III класс рекомендаций информирует о том, что лечение или процедура не являются полезными или эффективными и даже наносят вред (красный свет «светофора», хода нет, нужно остановиться).

В свою очередь, уровень доказательности А свидетельствует о том, что полученные данные – результат проведения многочисленных рандомизированных клинических исследований; уровень В – данные являются результатом одного масштабного рандомизированного или масштабных нерандомизированных испытаний; уровень С отражает мнение экспертов и/или результаты небольших ретроспективных исследований или регистров.

На основании исследований «светофор» меняется каждые 4 года – что-то из красного переходит в желтый, а из желтого – в зеленый. Именно так произошло с новыми рекомендациями по реваскуляризации миокарда с радиальным доступом, которые переместились из «желтой зоны» (класс рекомендаций II) в «зеленую» (класс рекомендаций I).

Рекомендации по антиагрегантной терапии во время стентирования включают применение АСК для всех пациентов *per os* в дозе 150-300 мг (или 80-150 мг внутривенно), затем – 75-100 мг длительно (*класс рекомендаций I, уровень доказательности A*). Ингибиторы P2Y12-рецепторов тромбоцитов вместе с АСК используют в течение 12 месяцев, если нет повышенного риска кровотечений (*класс рекомендаций I, уровень доказательности A*). Прасугрель (нагрузочная доза – 60 мг, далее 10 мг/сут) (*класс рекомендаций I, уровень доказательности B*), тикагрелор (нагрузочная доза – 180 мг, далее 90 мг/сут×2) (*класс рекомендаций I, уровень доказательности A*), клопидогрель (нагрузочная доза – 600 мг, далее 75 мг/сут) – только если прасугрель и тикагрелор недоступны или противопоказаны (*класс рекомендаций I, уровень доказательности B*).

Назначение ингибиторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов рекомендовано во время первого медицинского контакта (*класс рекомендаций I, уровень доказательности B*).

Вопрос о применении блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов (GP IIb/IIIa) обсуждается при тромботических осложнениях при перкутанных коронарных вмешательствах (*класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C*). Предварительное назначение GP IIb/IIIa рассматривают у лиц высокого риска во время транспортировки с целью перкутанных коронарных вмешательств (*класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B*).

Закінчення на наступній стор.

Початок на попередній стор.

В заключение докладчик отметил, что сегодня в «зеленую зону» вышел фракционный коронарный резерв, ведь крайне важно определять гемодинамическую значимость анатомических изменений, которые следует фиксировать у больных до ИМ. То есть стенозы необходимо дифференцировать: не каждый стоит лечить механически – иногда к стенозу можно «приспособиться» с помощью лекарств.

Руководитель отдела клинической фармакологии, заведующий экспертно-консультативным центром кардиоонкологии ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук Сергей Николаевич Кожухов изложил некоторые данные, представленные на научной сессии AHA (10 ноября 2018 г., Чикаго, США). Докладчик рассказал об основных результатах исследования VITAL (VITamin D and OmegA-3 TriaL) по изучению эффективности холекальциферола (витамин D_3) и ω-3-полиненасыщенных жирных кислот (из морской рыбы), где приняли участие около 25 тыс. человек (Manson et al., 2011). Установлено, что эти вещества практически не оказывают эффекта на большие кардиальные события (за исключением одной из конечных точек – ИМ) и не способствуют предупреждению рака. Кроме того, в испытании применяли дозу 1 г, тогда как во многих других – значительно большие дозы, что также повлияло на результаты.

Заслуживает внимания и рандомизированное плацебо-контролируемое исследование противодиабетических средств, в частности дапаглифлозина (10 мг/сут), поскольку все препараты для лечения пациентов с СД должны тестироваться на предмет их воздействия на кардиоваскулярные события. Показано преимущество дапаглифлозина в отношении кардиоваскулярных событий, а также не было влияния на функцию почек (Wiviott et al., фаза IIIB).

В дополнение, было проведено рандомизированное исследование EMPA-HEART, посвященное изучению действия эмпаглифлозина – гипогликемического ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа, который не оказывает прямого влияния на уровень гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с СД 2-го типа и ИБС. Согласно полученным результатам, применение препарата способствовало достоверному снижению АД, а также уменьшению массы миокарда ЛЖ по сравнению с плацебо (Verma, 2018).

В испытании, посвященном изучению эффективности метотрексата в низких дозах для профилактики атеросклероза, не было выявлено влияния препарата на конечные точки (кардиоваскулярная смерть и нефатальный ИМ) по сравнению с плацебо (Ridker et al., 2018). Однако, несмотря на полученные данные, это направление не закрыто, планируется проведение следующего исследования.

Также докладчик представил результаты исследования PIONEER-HF, в котором изучали использование сакубитрила/валсартана у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсированной СН и сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ (Velazquez et al., 2018). После стабилизации состояния, введения вазодилататоров и петлевых диуретиков решался вопрос о целесообразности применения сакубитрила/валсартана по сравнению с эналаприлом. При этом критерий содержания мозгового натрийуретического пептида являлся очень важным с точки зрения как подтверждения диагноза, так и оценки эффективности лечения, т.е. уменьшения содержания мозгового натрийуретического пептида в процессе лечения. Как показали результаты исследования, сакубитрил/валсартан достоверно снижал содержание N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) на 29% ($p<0,0001$) по сравнению с эналаприлом. И что важно, сакубитрил/валсартан достоверно уменьшал такие жесткие конечные точки, как кардиоваскулярная смерть, регоспитализации по поводу декомпенсации СН и др. Таким образом, показана целесообразность использования комбинации сакубитрил/валсартан у лиц с тяжелой СН после стабилизации состояния, и один из основных механизмов – кардиопротекторный эффект.

У лиц с СН, ИБС и синусовым ритмом (с риском венозной тромбоэмболии, особенно в случаях декомпенсации СН) изучали эффективность применения ривароксабана в низких дозах (Greenberg et al., 2018). Препарат по 2,5 мг 2 р/сутки не показал преимуществ в отношении уменьшения общей смертности, ИМ, инсульта и не был рекомендован для использования.

В заключение лектор остановился на таком важном направлении, как кардиоонкология, а также основных СС осложнениях в онкологии (тромбоэмболические, нарушение систолической функции, аритмии, повышение АД). В 2016 г. ESC издало первое руководство «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» (Zamorano et al., 2016). В августе 2018 г. были опубликованы принципы мультидисциплинарного подхода к терапии пациентов онкологического профиля с ССЗ «Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation: A report from the ESC Cardio-Oncology council» (Lancelotti et al., 2018). На базе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины создан Экспертный консультативно-диагностический центр кардиоонкологии, специалисты которого предоставляют всю необходимую кардиологическую помощь онкологическим больным. Кардиоонколог – это врач, в задачи которого входят диагностика, лечение и профилактика СС событий у больных раком до, во время и после противоопухолевого лечения. Его цель – коррекция КВ заболеваний и кардиотоксических осложнений, являющихся барьером для проведения противораковой терапии в полном объеме. Еще один важный аспект – консультация пациента кардиологом перед проведением комплексного противоопухолевого лечения: оперативного вмешательства, полихимиотерапии и лучевой терапии. Так, междисциплинарное взаимодействие онколога и кардиолога будет способствовать улучшению качества жизни и повышению выживаемости онкологических больных.

Подготовила ***Александра Демецкая***

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? .....
.....

СУСТАМАР® – ефективна та безпечна альтернатива застосуванню нестероїдних протизапальних препаратів при хронічних захворюваннях суглобів і хребта

Больовий синдром та обмеження функціональності суглобів, викликане запаленням, – найчастіші причини звернення до лікаря хворих, в яких діагностують хронічні запальні та дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів і хребта. Німецький препарат Сустамар на основі екстракту мартінії має доведену протизапальну та знеболювальну дію, еквівалентну ефекту нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Хронічні запальні та дегенеративно-дистрофічні захворювання опорно-рухового апарату (ОРА) залишаються важливою соціальною проблемою, оскільки їхній дебют все частіше трапляється у людей в молодому віці. За даними Українського державного науково-дослідного інституту медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України, хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини посідають третє рангове місце серед дорослого населення України, зі стійкою тенденцією до зростання.

Дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів та хребта характеризуються хронічним прогресуючим перебігом, викликаним порушенням метаболізму суглобового хряща, із наступним втягненням у дегенеративний процес інших елементів суглоба, та розвитком вторинного запального процесу в суглобі різної інтенсивності. Це супроводжується больовим синдромом, розвитком деформації суглобів, втратою функціональної активності, інвалідизацією та зниженням якості життя хворих [15].

Лікування остеоартрозу, остеохондрозу й артритів є комплексним і тривалим. Сучасна терапія підбирається для кожного пацієнта індивідуально з урахуванням усіх супутніх чинників. Зазвичай таким хворим доводиться роками приймати НПЗП, що мають побічну дію в основному на органи шлунково-кишкового тракту, викликаючи диспепсію, виразки шлунку та дванадцятипалої кишки і більш грізні ускладнення – кровотечі. Крім того, тривале застосування НПЗП негативно впливає на хондроцити [1].

Гостру зацікавленість практичних лікарів викликають пошуки нових методів лікування, позбавлених подібних ризиків та побічних ефектів. Зокрема це стосується застосування фітопрепаратів. Але такий пошук потребує жорсткого підходу у виборі ефективної та безпечної терапії, яка ґрунтується на достовірній доказовій базі.

Кокранівський огляд, в якому були проаналізовані дані 49 досліджень щодо ефективності різних рослинних препаратів, особливо підкреслює фармакологічні властивості та високу клінічну ефективність саме мартінії запашної [9].

Мартінія запашна (*Harpogophytum procumbens*), що походить із Африки, добре відома завдяки своїм протизапальним та знеболювальним властивостям (McGregor et al., 2005; Romiti et al., 2009). У європейській медицині препарати на основі мартінії використовують для лікування ревматичних захворювань із того часу, як Б. Зорн (B. Zorn) 1959 р. в Єнському університеті імені Фрідріха Шиллера (Німеччина) описав свої спостереження щодо впливу екстракту цієї рослини на суглобові структури у пацієнтів з артритом.

Протизапальний ефект

Наразі у цілій низці досліджень було підтверджено здатність екстракту мартінії пригнічувати запальну реакцію [8, 10], причому механізм його протизапальної дії виявився ширшим, ніж у НПЗП. Активні компоненти екстракту мартінії блокують як циклооксигеназний (ЦОГ-2), так і ліпооксигеназний шляхи метаболізму арахідонової кислоти, та пригнічують медіатори запалення (інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, NO-синтаза, фактор некрозу пухлин α) [3, 13, 14].

Знеболювальний ефект

Пригнічення екстрактом мартінії запальної реакції при патології ОРА сприяє зменшенню або зникненню больового синдрому. Суттєва супресія активності прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин α) супроводжується розвитком відчутного анальгезуючого ефекту. Доказова база, що підтверджує наявність знеболювальної дії в активних компонентів мартінії, широка і значна.

Дослідження, проведені M. Warnock et al. (2007) за участю 259 пацієнтів, демонструють, що застосування препаратів мартінії дозволяє домогтися зменшення больового синдрому протягом 8 тижнів лікування у 60,8% пацієнтів з артрозом і артритом.

У 2000 р. були проведені дослідження за участю 122 пацієнтів, які страждали на остеоартрит колінних і тазостегнових суглобів. Протягом чотирьох місяців порівнювали ефективність і безпеку препарату *Harpogophytum procumbens* у дозі 57 мг/добу і НПЗП діацереїн по 100 мг/добу. Інтенсивність болю оцінювали за індексом Lequesne. Результати показали, що лікування екстрактом мартінії зменшувало больовий синдром не менш ефективно, ніж НПЗП. При цьому засіб *Harpogophytum procumbens*, на відміну від діацереїну, добре переносився [12].

Більш масштабне дослідження за участю 250 пацієнтів, які мали остеоартрит кульшового або колінного суглоба, було проведене 2002 р. Протягом 8 тижнів хворі отримували по 2400 мг екстракту гарпагофітуму. Інтенсивність болю оцінювали за шкалою WOMAC. Завдяки лікуванню цей показник зменшився порівняно з вихідним на 54% у пацієнтів з ураженням тазостегнових суглобів і на 38% – з остеоартритом колінних суглобів [6].

Експерти Кокранівского співтовариства підтвердили, що здатність екстракту мартінії зменшувати інтенсивність больового синдрому суттєво перевищує плацебо (Gagnier et al., 2016). В іншому огляді експертів цієї авторитетної організації (Oltean et al., 2014) підкреслюється, що екстракт мартінії забезпечує швидкий знеболювальний ефект у пацієнтів із хронічним болем у попереку, і це дозволяє знизити частоту використання ліків для «невідкладного знеболення».

Застосування екстракту *Harpogophytum procumbens* при поперековому болю, як і у разі остеоартриту, дозволяє зменшити прийом НПЗП. Дослідження, проведені S. Chrubasik et al. (2003-2005), показали, що препарати мартінії не поступалися за ефективністю селективному інгібітору ЦОГ-2 рофекоксибу в стандартній терапевтичній дозі. Було також продемонстровано, що прийом екстракту мартінії протягом року дозволяв утримувати і навіть збільшувати досягнутий протягом перших 1,5 місяців лікувальний ефект. При цьому відзначали добру переносимість препарату.

Хондропротекторний ефект

Окрім знеболювального ефекту, пригнічення запальної реакції приводить до ефекту хондропротекції. Прикладом хондропротекторної дії екстракту мартінії є властивість інгібувати утворення матриксних металопротеїназ, які можуть руйнувати суглобовий хрящ і провокувати в ньому розвиток дегенеративних процесів. У останніх випробуваннях доведено, що екстракт мартінії не тільки пригнічує експресію прозапальних цитокінів, а також запобігає утворенню матриксних металопротеїназ-13 (Haseeb A. et al., 2017; Serrano A. et al., 2018). У дослідженнях, де аналізували вплив *Harpagophytum procumbens* на функціональну властивість хондроцитів людини *in vitro*, підтверджено її здатність активізувати формування екстрацелюлярного матриксу хряща, підсилювати синтез хондроїтину на 41%, а глюкозаміногліканів – 38%. Отже, на відміну від НПЗП, мартінія не тільки гальмує процеси руйнування внутрішньосуглобового хряща, але й сприяє його відновленню [7]. Ця властивість вигідно відрізняє препарати мартінії від більшості хондропротекторів, які постачають хондроїтин, глюкозамін і гіалуронову кислоту до хряща ззовні. Таким чином, мартінія сприяє збереженню та відновленню власної хрящової тканини в суглобах.

В Україні препарат на основі екстракту мартінії відомий як Сустамар (німецька компанія Esparma). Сустамар має багаторічний позитивний досвід застосування в Європі, особливо у Німеччині, та вагому доказову базу (понад 3 тис. пацієнтів, що брали участь у клінічних дослідженнях *in vitro* та *in vivo*).

Так, клінічними дослідженнями доведено, що сила протизапальної дії препарату Сустамар еквівалентна ефекту НПЗП, зокрема рофекоксибу. Застосування Сустамару приводило до повного припинення супутнього прийому НПЗП в 60%, а глюкокортикостероїдів – у 56% пацієнтів з остеоартрозом [4, 5].

При цьому Сустамар дуже добре переноситься навіть при тривалих (більше одного року) безперервних курсах лікування. Побочні ефекти трапляються вкрай рідко, мають легкий характер і виражаються, в основному, диспептичними явищами [16].

Фітопрепарат Сустамар має сучасну форму випуску (таблетки по 480 мг) та комфортний режим прийому (по 1 таблетці двічі на добу). В поєднанні з хорошою переносимістю та доведеною ефективністю, Сустамар – прекрасна альтернатива застосуванню НПЗП при лікуванні як молодих, так і літніх пацієнтів.

Найвиразнішу лікувальну дію демонструє саме екстракт, а не окремі активні речовини, виділені з мартінії запашної. До того ж він має дозозалежний ефект. Сустамар – єдиний в Україні препарат, що містить високу концентрацію (480 мг) екстракту мартінії. Це дозволяє корегувати дозування залежно від інтенсивності симптомів, наприклад болю. При виразному больовому синдромі препарат можна приймати більш інтенсивно – по 2 таблетки два рази на добу. В разі покращення варто повернутися до початкової дози. Тривалість одного курсу складає 1-3 місяці, за необхідності прийом Сустамару можна подовжити до 12 місяців.

Завдяки комплексній протизапальній, знеболювальній та хондропротекторній дії, Сустамар можна призначати як засіб монотерапії або в комбінації з іншими медикаментозними препаратами, підвищуючи ефективність та безпеку лікування хронічних запальних та дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів і хребта.

Підготувала ***Оксана Юсип***

Список літератури знаходиться у редакції.

Выбор антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий

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

Неклапанная фибрилляция предсердий (ФП) – один из важных факторов риска развития инсульта и других тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Антитромботическая терапия может эффективно предупреждать ТЭО, в то же время, при неправильно подобранной терапии есть риск кровотечений. Соблюсти баланс между риском кровотечений и тромбоза поможет правильный выбор орального антикоагулянта.

Вопросу выбора оптимального орального антикоагулянтного препарата для профилактики инсульта у пациентов с ФП был посвящен доклад почетного гостя конгресса – **медицинского директора отделения внутренней медицины II Университетского госпиталя Бонна (Германия), профессора, доктора медицины Георга Никенига (Georg Nickenig).**

Профессор Никениг резюмировал данные клинических исследований, посвященных сравнению эффективности и безопасности у лиц с ФП варфарина и новых оральных антикоагулянтов (НОАК): дабигатрана, апиксабана, ривароксабана и эдоксабана (препарат не представлен в Украине) в исследованиях Re-LY, ARISTOTLE, ROCKET AF и ENGAGE AF-TIMI 48 соответственно (табл.). Все НОАК были связаны с улучшением исходов для пациентов с ФП в сравнении с варфарином. Эффекты дабигатрана изучали для двух независимо рандомизированных доз – 110 и 150 мг дважды в день. Обе дозировки показали благоприятный профиль соотношения польза/риск в сравнении с варфарином в плане предупреждения инсульта у лиц с ФП. Безопасность указанных доз дабигатрана была подтверждена в исследованиях у больных, перенесших катетерную абляцию (КА) или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

На сегодняшний день имеется большой массив данных по применению дабигатрана в клинической практике, полученных при сравнении с варфарином, ривароксабаном, апиксабаном, а также в различных странах и разными спонсорами (FDA/CMS, научными центрами, производителями НОАК и т.д.).

Множественные анализы клинических данных более чем 550 тыс. пациентов в период с 2014 по 2017 гг. подтверждают, что дабигатран имеет сходный или более благоприятный профиль безопасности (снижение риска массивных кровотечений), чем варфарин (рис. 1). Данные программы Medicare (США, исследование FDA/CMS) более чем 118 тыс. больных позволяют сравнить эффект дабигатрана (150 мг два раза в день) и ривароксабана (20 мг в сутки) в отношении внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) и массивных внечерепных кровотечений более чем у 118 тыс. лиц с ФП (рис. 2).

Профессор также обратил внимание слушателей на проблему широкого применения сниженных доз НОАК у лиц с ФП. В реальной клинической практике, в связи с обеспокоенностью врачей риском кровотечений, часто назначают более низкие дозы ривароксабана и апиксабана, что может уменьшать их эффективность в профилактике инсульта (Nielsen P.B. et al., 2017).

Крупная проспективная программа-регистр GLORIA-AF содержит информацию о десятках тысяч пациентов из почти 50 стран мира с впервые диагностированной ФП и риском инсульта. Фаза II включала оценку эффективности и безопасности дабигатрана в реальной клинической практике. Результаты показали, что у больных, получавших дабигатран, частота инсультов, массивных кровотечений и сосудистой смерти была ниже, чем в исследовании RE-LY. При этом малое количество инсультов, кровотечений и инфарктов миокарда (ИМ) отмечалось у пациентов как с ИБС, так и без нее.

В заключение профессор отметил такое важное преимущество дабигатрана (Прадакса), как наличие специфического агента обратного (реверсивного) действия идаруцизумаба (Праксбайнд), который позволяет быстро и устойчиво нейтрализовать антикоагулянтный эффект при необходимости экстренного хирургического вмешательства или возникновении некотролируемого кровотечения. В многоцентровом проспективном открытом исследовании RE-VERSE AD приняли участие 503 пациента с ФП из 39 стран, получавшие дабигатран: в группе А (n=301) наблюдались неконтролируемые кровотечения (n=301) – внутричерепные (32,6%) и желудочно-кишечные, ЖК (45,5%); 88% всех случаев были значимыми и угрожающими жизни (Pollack C.V. et al., 2017). Участники группы В (n=202) нуждались в неотложных хирургических процедурах, у них отмечали острый живот (24%), переломы костей (20%), сердечно-сосудистые заболевания (18%) и др. В целом пациенты получали 5 мг идаруцизумаба (2х2,5 мг в/в), у всех в течение 4 ч происходила нейтрализация антикоагулянтного действия дабигатрана согласно показателям тромбинового времени в разведенной плазме и экаринового времени свертывания. В группе А кровотечения в среднем прекращались за 2,5 ч; в группе В медианное время до начала необходимых хирургических процедур составило 1,6 ч, которые провели у 97,5% пациентов.

О выборе НОАК говорили также на совместном заседании Ассоциации аритмологов Украины и представителей Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA). О пользе регистра GLORIA-AF для выбора НОАК рассказала **старший научный сотрудник отдела аритмий сердца ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), врач-кардиолог, кандидат медицинских наук Елена Николаевна Романова.**

Докладчик указала на важность профилактического приема антикоагулянтов, а также отметила, что убедить пациента в необходимости постоянного приема таких средств непросто. Это связано, помимо прочего, со страхом кровотечений. Опасения не случайны: если проанализировать статистику ургентных госпитализаций в США, связанных с осложнениями медикаментозного лечения, то оказывается, что треть из них была вследствие приема варфарина, а причиной 63,3% госпитализаций являлись кровотечения. Врачи должны понимать риски терапии варфарином в тех случаях, когда ей нет альтернативы, в частности, при клапанной ФП. Что касается профилактики ТЭО у лиц с неклапанной ФП, альтернатива есть – настоящей революцией в кардиологии стало появление НОАК (см. рис. 1).

Лектор представила слушателям результаты анализа post-hoc РКИ RE-LY, которые показали значительные клинические преимущества применения рекомендованных доз дабигатрана в сравнении с варфарином с точки зрения эффективности и безопасности. Было показано снижение частоты инсульта и системной эмболии на 26%, геморрагического инсульта – на 78%, смерти (от любых причин) – на 14% и сосудистой смерти – на 20% в сравнении с варфарином (Lip G.Y.H. et al., 2014). Более того, оказалось, что данные программы Medicare (США, исследование FDA; более 134 тыс. пациентов) по эффектам дабигатрана и варфарина в клинической практике идентичны результатам РКИ RE-LY (n>18000) в отношении частоты ишемического инсульта, внутричерепных, желудочно-кишечных, массивных кровотечений, ИМ, общей смертности (Wallentin L. et al., 2010; Graham D.J. et al., 2015).

Особое внимание докладчик уделила международному регистру GLORIA-AF, который был создан для предоставления информации о популяции лиц с впервые диагностированной ФП и риском инсульта (Huisman M.V. et al., 2014). Первые две фазы регистра завершены: I фаза проводилась до, а II – после регистрации дабигатрана. Во вторую фазу в течение 2 лет были включены 15 092 пациента (Lip G.Y.H. et al., 2018). Риск инсульта определяли по шкале CHA2DS2-VASc (Huisman M.V. et al., 2017). Так, 86,1% больных, вошедших в фазу II, имели высокий риск инсульта (≥2 баллов). Среди них 11,1% страдали постоянной ФП (Huisman M.V. et al., 2017). Заслуживает внимания тот факт, что среди пациентов с умеренным риском инсульта (1 балл) 34% не получали никаких пероральных антикоагулянтов, а с высоким (≥2 балла) таких было 18%. При этом средняя продолжительность терапии дабигатраном составляла больше 18 месяцев, и вероятность ее продолжения более одного года превышала 77%, более 2 лет – 70%.

При сравнении данных регистра GLORIA-AF и анализа post-hoc исследования RE-LY становится очевидно, что профили эффективности (профилактика инсульта и сосудистая смертность) и безопасности (частота кровотечений) дабигатрана в реальной клинической практике более благоприятны, чем в условиях исследования (рис. 3).

В заключение Елена Николаевна подчеркнула нецелесообразность отмены антикоагулянтной терапии при сердечно-сосудистых вмешательствах. Так, в фазе II регистра GLORIA-AF было выполнено 412 процедур на фоне приема дабигатрана: кардиоверсия, катетерная радиочастотная абляция (КРА), имплантация кардиостимулятора, ангиопластика, ЧКВ и пр. В итоге,

Таблица. **Снижение риска кровотечений и тромбоэмболических осложнений при использовании НОАК в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП**

	Дабигатран (RE-LY)		Апиксабан (ARISTOTLE)	Ривароксабан (ROCKET AF)	Эдоксабан (ENGAGE AF-TIMI 48)
	150 мг 2 р/сут	110 мг 2 р/сут	5/2,5 мг 2 р/сут	20/15 мг/сут	60/30 мг/сут
Массивные кровотечения	↓59%	↓20%	↓31%	Сходный ОР	↓20%
ВЧК	↓59%	↓70%	↓58%	↓33%	↓53%
Инсульт/СЭ	↓35%	Сходный ОР	↓21%	Сходный ОР	Сходный ОР
Ишемический инсульт	↓24%	Сходный ОР	Сходный ОР	Сходный ОР	Сходный ОР
Сосудистая смерть	↓15%	Сходный ОР	Сходный ОР	Сходный ОР	↓14%
Смерть	Сходный ОР	Сходный ОР	↓11%	Сходный ОР	Сходный ОР

Примечания: Не для прямого сравнения исследований; ОР – относительный риск.

Адаптировано по Connolly et al., 2010, 2014; Granger et al., 2011; Patel et al., 2011; Giugliano et al., 2013

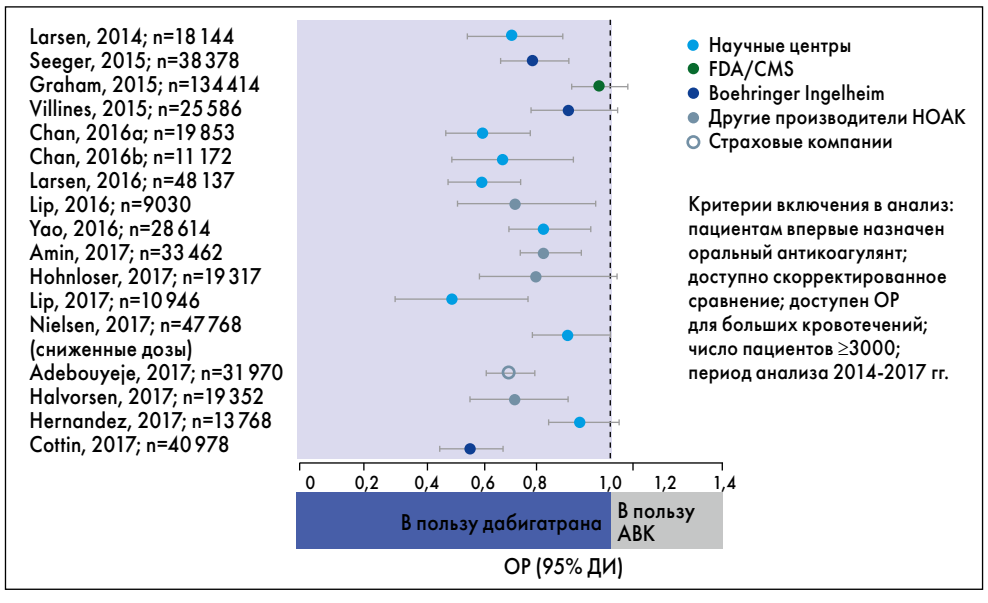


Рис. 1. Сравнение безопасности дабигатрана и антагонистов витамина К в реальной клинической практике

Примечания: Не для прямого сравнения исследований; ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

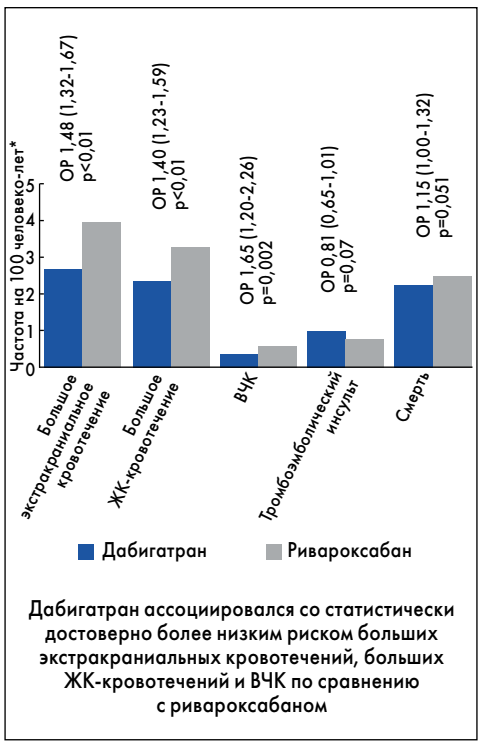


Рис. 2. Сравнение эффективности дабигатрана и ривароксабана в независимом исследовании FDA

Примечания: ОР – относительный риск;
** показатели частоты даются без поправок; значения отношения рисков (ОР) представляют собой скорректированные ОР (95% доверительный интервал), сравнивающие взвешенные когорты новых пользователей; выделенные жирным значения указывают на статистическую значимость; средняя длительность наблюдения <4 месяцев.*
Адаптировано по Graham et al. JAMA Intern Med, 2016

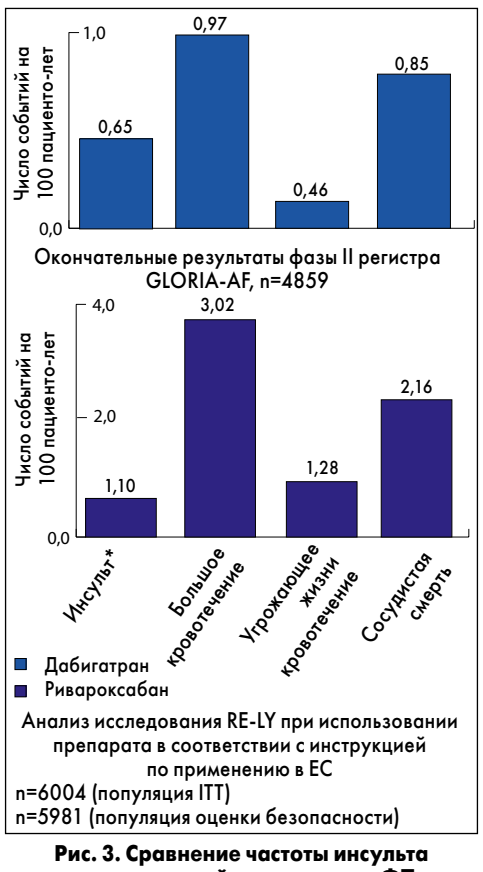


Рис. 3. Сравнение частоты инсульта и кровотечений у пациентов с ФП, получающих дабигатран и ривароксабан

*Примечания: * Только ишемический инсульт в RE-LY, ишемический + геморрагический в GLORIA-AF; ITT – число больных, которых необходимо лечить.*
Адаптировано по Lip G.Y.H. et al., 2014, 2018

всего в двух случаях были осложнения – инсульт / системная эмболия (СЭ) и большое кровотечение; средняя продолжительность наблюдения составила 7,52 недели (Lip G.Y.H. et al., 2018).

Эволюции подходов к комбинированной двойной (антикоагулянтной и антиагрегантной) терапии лиц с ФП после ЧКВ посвятил доклад **заведующий отделением лечения аритмий с рентгеноперационной Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.Н. Амосова (г. Киев), кардиохирург, кандидат медицинских наук Борис Богданович Кравчук.**

Лектор отметил, что у пациентов с ФП на фоне лечения пероральными антикоагулянтами нередко возникает необходимость в тех или иных хирургических вмешательствах: КРА, ЧКВ и др. Так, 20-30% больных ФП, которым рекомендована постоянная антикоагулянтная терапия, имеют сопутствующую ИБС, и могут нуждаться в ЧКВ, в частности, стентировании. Анализ результатов 3,3 млн процедур ЧКВ, внесенных в реестр CathPCI Registry (США) в период с 2004 по 2011 гг., показал, что госпитальная смертность вследствие массивных кровотечений составила 5,26%, других причин – менее 2% (Chhatriwalla A.K. et al., 2013). Таким образом, минимизация риска кровотечения – важнейшее направление эволюции антитромботического лечения, залог улучшения результатов ЧКВ.

Для профилактики ТЭО пациентам с ФП после ЧКВ применяют стандартную тройную антитромботическую терапию: пероральный антикоагулянт (варфарин или НОАК) в сочетании с двойным антиагрегантным лечением (ацетилсалициловая кислота, АСК + ингибитор P2Y12). Однако в открытом рандомизированном многоцентровом исследовании WOEST (2013) при сравнении безопасности двойной (антагонист витамина К + клопидогрел) и тройной (АСК + антагонист витамина К + клопидогрел) антитромботической терапии у лиц с ФП, перенесших ЧКВ, было показано, что применение двойной терапии связано со снижением частоты кровотечений без повышения таковой ТЭО.

Европейские руководства рекомендуют использовать НОАК в двойной и тройной антитромботической терапии пациентов с ФП, перенесших ЧКВ (Kirchhof P. et al., 2016). Однако только безопасность дабигатрана в составе двойной терапии изучена в сравнении с тройной терапией. Согласно результатам исследования RE-LY было показано, что при назначении дабигатрана риск ЖК-кровотечений сопоставим с варфарином, а риск массивных, жизнеугрожающих, интракраниальных и любых кровотечений при лечении дабигатраном ниже, чем варфарином (Lip G.Y.H. et al., 2014).

Эффективность и безопасность двойной антитромботической терапии, включавшей дабигатран, анализировали в открытом рандомизированном исследовании RE-DUAL PCI (Cannon C.P. et al., 2017). В нем приняли участие 2725 пациентов с ФП, перенесших ЧКВ. Все больные получали стандартное антитромботическое лечение при проведении ЧКВ, а через 120 ч были рандомизированы в три группы. Первая находилась на тройной терапии: варфарин (международное нормализованное отношение 2,0-3,0) + ингибитор P2Y12 + АСК (в первые 1 или 3 месяца), вторая – на двойной: дабигатран (110 мг дважды в день) + антагонист P2Y12, третья также получала два препарата: дабигатран (150 мг два раза в день) + антагонист P2Y12. Лечение продолжали 6-30 месяцев, после прекращения пациенты пребывали под наблюдением еще в среднем 14 месяцев. Первичной конечной точкой выступал первый эпизод массивного или клинически значимого немассивного кровотечения согласно определению Всемирного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH). Исследование показало, что двойная терапия с включением дабигатрана значительно снижает риск обоих типов кровотечений в сравнении с тройной: для группы дабигатрана в дозе 110 мг абсолютное снижение риска кровотечений составило 11,5%, 150 мг – 5,5%. ВЧК случались нечасто, но в группах двойного лечения – еще реже. Комбинированной вторичной конечной точкой в исследовании RE-DUAL PCI являлись тромбоэмболические события (ИМ, инсульт, СЭ), смерть или внеплановая реваскуляризация. Двойная антитромботическая терапия, включавшая дабигатран, по эффективности не уступала тройной с варфарином. Таким образом, у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ, применение дабигатрана (110 или 150 мг дважды в день) и антагониста P2Y12 существенно снижало риск кровотечений в сравнении с лечением варфарином, ингибитором P2Y12, АСК и при этом не уступало в эффективности с учетом общей частоты ТЭО.

На основании результатов RE-DUAL PCI и других исследований НОАК был обновлен Североамериканский консенсус по антитромботической терапии у лиц с ФП, получающих оральные антикоагулянты и перенесших ЧКВ. Большинству пациентов по умолчанию рекомендована двойная терапия (оральный антикоагулянт + антагонист P2Y12), причем предпочтение следует отдавать НОАК, а не антагонистам витамина К (Angiolillo D.J. et al., 2018).

Отмечая преимущества дабигатрана у лиц с ФП после ЧКВ, Борис Богданович подчеркнул важность наличия на фармрынке Украины идаруцизумаба – специфического агента обратного (реверсивного) действия, который позволяет лучше контролировать ситуацию при ведении таких больных.

Об инвазивных методах профилактики инсульта при ФП и роли антикоагулянтов при проведении таких процедур рассказал **руководитель регионального центра кардиологии Одесской областной клинической больницы, заведующий кафедрой внутренней медицины и сердечно-сосудистой патологии Одесского медицинского университета, кардиохирург, доктор медицинских наук Юрий Иванович Карпенко.**

Лектор подробно рассмотрел такой распространенный метод терапии пациентов с ФП, как КА. В исследовании CASTLE-AF сравнивали результаты традиционного лечения и КА у лиц с ФП и дисфункцией левого желудочка (Marrouche N.F. et al., 2018). Установлено, что у больных после КА риск смерти от всех причин был ниже на 47%, а госпитализаций по поводу сердечной недостаточности – на 44%, чем у тех, кто получал традиционное лечение. В развитых странах Европы КА проводят чаще, чем в Украине: если в Германии в 2016 г. было выполнено 999 процедур на 1 млн населения, а в Швейцарии – 784, то в Украине – 53 (Cammetal J., 2017).

Докладчик отметил, что процедура КА сама по себе связана с повышенным риском ТЭО, поэтому трудно переоценить роль антикоагулянтов при подготовке и ведении таких больных. Необходимость непрерывной терапии варфарином у пациентов при проведении КА была показана в метаанализе R. Nairooz et al. (2015). Она была связана со снижением частоты инсультов и массивных кровотечений в сравнении со схемой, предусматривавшей отмену варфарина перед КА.

В 2016 г. при подготовке больных к КА стали применять НОАК. Было доказано, что непрерывная терапия НОАК при проведении КА у лиц с ФП служила более безопасной альтернативой использованию варфарина. В ходе исследования RE-CIRCUIT у 678 лиц с ФП при КА на фоне непрерывного лечения дабигатраном в дозе 150 мг два раза в день уменьшилось число массивных кровотечений и ТЭО в сравнении с варфарином. Согласно H. Calkins et al. (2017), больным, получающим варфарин, дабигатран или ривароксабан в терапевтических дозах не менее 3 нед, КА следует проводить без прерывания курса. Прием антикоагулянтов рекомендован, как минимум, в течение 2 месяцев после процедуры (класс рекомендаций I), дальнейшее использование должно быть основано на оценке рисков тромбоэмболических осложнений.

Подготовила ***Татьяна Ткаченко***

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

Подагра: погляд на відому хворобу крізь призму останніх відкриттів та сучасних рекомендацій

І.Ю. Головач

Є.Д. Єгудіна

Подагра розпізнавалася в історії Homo sapiens із незапам'ятних часів. Перші повідомлення про це захворювання з'явилися в наукових джерелах із початку історії медичного письма, також воно згадувалося у біографіях багатьох відомих людей. Дана патологія зображалася як доля хворих, які жили у достатку, і як виклик майстерності лікарів того часу. Сьогодні ми є свідками значного прогресу в менеджменті пацієнтів із подагрою. Завдяки суттєвим досягненням у молекулярній біології, діагностичних методиках та фармакотерапії, вдалося отримати глибше розуміння хвороби і, відтак, удосконалити діагностику й лікування.

Подагра – це системне захворювання, яке є результатом відкладення кристалів моноурату натрію (КМУН) у тканинах осіб із гіперурикемією з наступним розвитком запалення в місці депозитів кристалів. Підвищення рівня сечової кислоти (СК) у сироватці крові за межі певного порогу є беззаперечною умовою для утворення депо кристалів. Незважаючи на те що гіперурикемія є основним патогенетичним дефектом подагри, у багатьох людей із цим симптомом не розвиваються напади подагричного артриту або навіть не утворюються депозити КМУН. Лише у 20-25% осіб із рівнем СК, вищим за 540 мкмоль/л (9 мг/дл), розвивається подагра. Відповідно, вважається, що інші фактори, такі як генетична схильність, впливають на виникнення захворювання [1].

Рання клінічна презентація подагри – це гостре запалення суглоба(-ів), яке швидко зменшується на тлі прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) або колхіцину. Подагра здебільшого діагностується шляхом ідентифікації патогномонічних КМУН при аспірації суглобової рідини чи у тканинах тофусів. КМУН можуть бути депоновані у всіх тканинах, але переважно це відбувається навколо суглобів, що веде до утворення тофусів – патогномонічного симптому хронічної подагри. Камені у нирках та тофуси – це пізні вияви хвороби.

Зниження рівня СК шляхом модифікації харчування та використання препаратів із цією метою є головними засадами в лікуванні подагри. Вірна стратегія терапії сприяє розчиненню кристалів СК, перешкоджає процесу їх депонування та наступним запальним атакам [2].

Поширеність подагри становить 1-4% населення [1], зростаючи до 10% у чоловіків і 6% у жінок, старших за 80 років. Щорічна частота виявлення захворювання становить 2,68 на 1 тис. осіб [3]. Дана патологія зустрічається в чоловіків у 2-6 разів частіше, ніж у жінок. У світі захворюваність на подагру поступово збільшується через погані дієтичні звички, такі як вживання фаст-фуду, газованих напоїв, продуктів, що містять фруктозу, відсутність регулярного і достатнього фізичного навантаження, підвищену частоту ожиріння і метаболічного синдрому [3].

Патогенез гіперурикемії

СК являє собою слабку кислоту з pH 5,8; урати, своєю чергою, є іонізованою формою СК. Відкладання кристалів у тканинах починає відбуватися, коли рівень СК у сироватці крові зростає вище межового рівня 404 мкмоль/л (6,8 мг/дл) [1]. Деякі фактори можуть впливати на розчинність СК у суглобах: pH синовіальної рідини, концентрація води, електролітів та інших синовіальних компонентів, таких як протеоглікани і колаген. Рівень СК визначається рівновагою між її ендогенною продукцією за рахунок клітинного обороту або вживанням пуринів та виділення нирками і гастроінтестинальним трактом (ГІТ). Встановлено, що збільшення продукції СК зумовлює лише 10% випадків подагри, а решта 90% викликана зниженою нирковою екскрецією [4].

Фактори, що впливають на рівні СК, включають, насамперед, вік і стать. У дітей рівень СК низький, а після досягнення пубертатного періоду концентрація починає зростати. У чоловіків показники СК вищі, ніж у жінок, проте у період постменопаузи вони сягають рівнів у чоловіків того ж віку. Рідко це спостерігається у дітей і молодих людей із деякими рідкісними вродженими аномаліями пуринового обміну. Такі ферментативні дефекти призводять до підвищення рівня СК із послідовної продукції кристалів у нирках і суглобах (рис. 1) [5].

Причини збільшення продукції СК

Генетичні порушення

Дефіцит ферментів, що беруть участь у метаболізмі пуринів, спостерігається при вроджених генетично зумовлених аномаліях. Наприклад, синдром Леша – Ніхана є вродженим дефіцитом ферменту гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтрансферази (ГГФТ), що залучений до метаболізму СК. Це генетичний Х-пов'язаний рецесивний розлад різного ступеня тяжкості за типом мутації. Клінічна картина даного захворювання включає неврологічні відхилення (дистонія, хорея), когнітивну дисфункцію, компульсивний розлад поведінки, суглобовий синдром (подагричний артрит) і сечокам'яну хворобу. За відсутності лікування відбуваються раннє утворення тофусів, руйнування суглобів з інвалідизацією та розвиток ниркової недостатності [6].

Іншою ферментативною аномалією, що викликає подагру в молодих людей, є підвищена активність фосфорибозил-пірофосфат-синтетази (ФРПФС) – Х-пов'язаний домінантний спадковий розлад. Синдром має дві клінічні форми: тяжку ранню форму в дітей і легку пізню у дорослих. Клінічна картина включає неврологічні відхилення: сенсоневральну втрату слуху, гіпотонію та атаксію у тяжкій формі. Підвищений рівень СК проявляється сечокам'яною хворобою та артритом. Ці ферментативні порушення становлять менш ніж 10% випадків підвищення продукції уратів, утім їх також необхідно враховувати у разі виникнення подагричного артриту та сечокам'яної хвороби у молодих людей (до 30 років) без ожиріння [7].

Ендогенна гіперпродукція уратів

Підвищення ендогенного продукування СК відбувається внаслідок прискорення регенерації та метаболізму клітин, наприклад, при злоякісних новоутвореннях, гематологічних захворюваннях. Крім того, зростання концентрації пуринів може бути результатом хіміотерапії та пошкодження тканин. Збільшення маси тіла й ожиріння призводять до посиленої продукції СК, що зумовлює ризик гіперурикемії. Виявлено, що лептин знижує рівень уратів у сироватці крові, отже, втрата ваги і фізична активність вельми корисні для зменшення концентрації СК та ризику розвитку подагри [8].

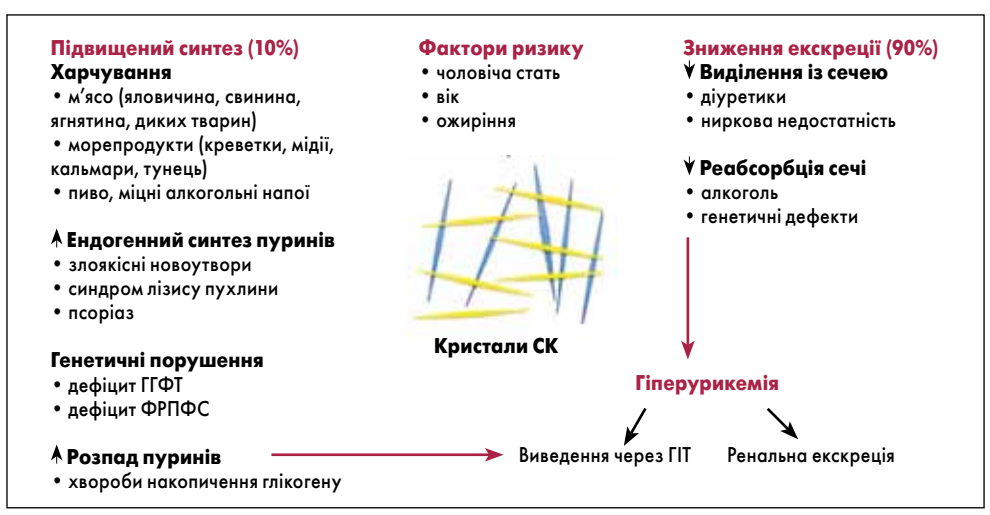


Рис. 1. Патогенез гіперурикемії
Примітки: ГГФТ – гіпоксантин-гуанінфосфорибозил-трансфераза, ФРПФС – фосфорибозил-пірофосфат-синтетаза.

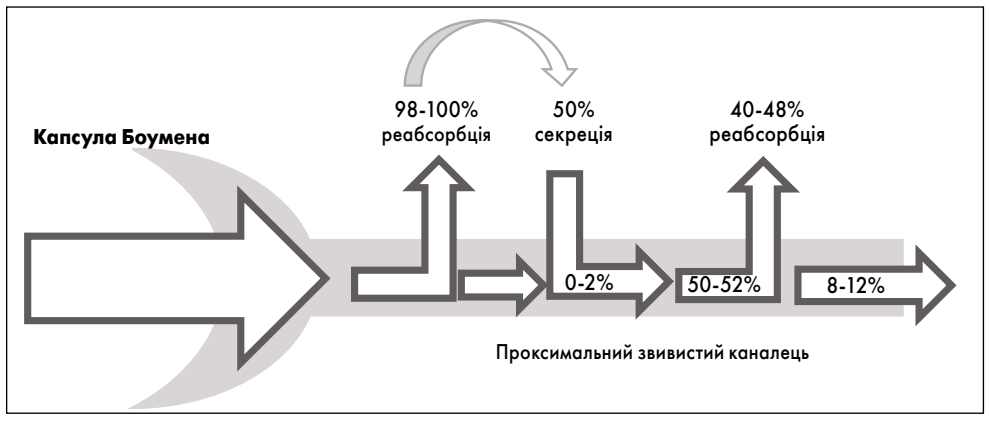


Рис. 2. Механізми ниркової екскреції СК

Дієта

Споживання харчових продуктів тваринного походження і морепродуктів, багатих на пурини, особливо тих, що піддалися технологічній обробці, є ключовим елементом збільшення кількості попередників СК. Високий вміст пуринів у квасолі, сочевиці, грибах, горосі, бобових і молочних продуктах, однак вони не несуть жодного ризику щодо гіперурикемії, а отже, дозволені в дієті пацієнтів із подагрою. Крім того, продукти, багаті на вітамін С, молочні продукти з низьким вмістом жиру, певні рослинні олії (оливкова, соняшникова та соєва) сприяють зниженню ризику розвитку гіперурикемії та подагри [9]. Так, вітамін С підвищує ниркову активність, зокрема екскрецію СК, тому його можна використовувати як харчову добавку при лікуванні подагри [9].

Дослідження довели, що ймовірність виникнення подагри значною мірою пов'язана зі споживаною кількістю алкоголю. Крім того, ризик подагри та гіперурикемії залежить від типу напоїв [10]. Так, найвищий ризик встановлено для пива та міцного алкоголю, найнижчий – для сухих вин [10]. Власне, вживання сухих білих і червоних вин дозволене у дієті пацієнтів із подагрою.

Зниження екскреції СК

Дві третини екскреції уратів відбувається у нирках, а решта виводиться через шлунково-кишковий тракт (ШКТ). Зниження секреторної функції транспортера ABCG2 призводить до зменшення екскреції СК через ШКТ із підвищенням сироваткового рівня СК і посиленням ниркової екскреції [11].

Ниркова екскреція СК відбувається у чотири фази:

- перша – проходження СК через капсулу Боумена (клубочкова фільтрація);
- друга – наступна реабсорбція у проксимальних канальцях майже всіх уратів;
- третя – включає секрецію частини реабсорбованої СК у проксимальних канальцях;
- четверта – екскреція майже 10% відфільтрованих через капсулу Боумена уратів, решта абсорбується в організмі (рис. 2) [12].

Знижена ниркова екскреція уратів асоціюється з аутосомно-домінантними порушеннями. Уромодулін – це ген, який експресується у товстому висхідному сегменті петлі Генле і відповідає за регулювання водопроникності. Мутації гена уромодуліну зумовлюють зниження фракційної екскреції

СК, що, своєю чергою, збільшує концентрацію СК у крові [13].

Кристали СК є погано розчинними субстанціями, тому для перетину ними клітинних мембран потрібні специфічні мембранні транспортери: URAT (переважно URAT1) й органічні аніонні транспортери (OAT1 та OAT3) [4]. URAT1 транспортує СК у реабсорбовану рідину через проксимальні трубочки за допомогою активного транспортного процесу [14]. Урикозуричні препарати, такі як пробенецид, бензбромарон і сульфінпіразон, знижують активність URAT1, а отже, і реабсорбцію СК у проксимальних канальцях. З іншого боку, такі препарати, як піразинамід, нікотинат і лактат збільшують реабсорбцію уратів, діючи на URAT1, переміщуючи СК із просвіту в тубулярні клітини, збільшуючи гломерулярну фільтрацію та канальцеву реабсорбцію СК, що запобігає її втраті у сечі та підвищує рівень СК у сироватці крові [14]. Речовини, що впливають на активність URAT1, можуть потенціювати або пригнічувати її відповідно до застосовуваної дози. Наприклад, низькі дози ацетилсаліцилової кислоти мають антиурикозуричний ефект, тоді як високі пригнічують URAT1, а отже, посилюють урикозуричну дію. Цей процес називається цис-інгібуванням URAT1 [15]. Саме тому низькі дози ацетилсаліцилової кислоти можуть зумовлювати гіперурикемію і провокувати гострі напади подагри.

Гени, відповідальні за регулювання екскреції СК

Ген SLC22A12 кодує транспортер URAT1, присутній на апікальної мембрані ниркових канальців [14]. SLC2A9 є ще одним геном, який бере участь у регуляції виведення СК – кодує транспортний білок у мембрані ниркових канальців [16]. Поліморфізм обох генів призводить до зниження екскреції СК і, відтак, до гіперурикемії. ABCG2 є генним транспортером для СК у проксимальних канальцях нирки, а також у ШКТ [4]. Гени SLC17A1, SLC17A3 теж є важливими детермінантами сироваткової концентрації СК, що діють як мембранні транспортери в кишечнику. Інші гени, які визначають рівень СК, включають SLC22A11, регуляторний білок глюкокінази (GCKR), Carmil (LRRC16A) і близький домен PDZ, що містить 1 (PDZK1) ген [16]. Зменшення/збільшення експресії цих генів суттєво моделює концентрацію СК у сироватці крові, ризик розвитку подагри та ступеня й швидкості ураження органів-мішеней – суглобів і нирок.

Патогенез гострого подагричного артриту

Депозиція кристалів СК у порожнині суглоба є основною причиною подагри. Ці кристали ініціюють запальний процес, поглинаючись синовіальними фагоцитами, що призводить до вивільнення лізосомальних ферментів і продукції запальних цитокінів та хемокінів. Крім того, кристали СК змінюють стабільність мембрани фагоцитарних клітин шляхом прямого утворення поперечних зв'язків із ліпідами мембран та глікопротеїнами. Це передбачає активацію G-білків, фосфоліпаз A2, C і D, тирозинкінази та інших кіназ, таких як мітоген-активовані (ERK1/ERK2, p38) і c-Jun N-кінцева [17]. Така взаємодія призводить до збільшення інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) у фагоцитах, зумовлюючи активацію нейтрофілів [17].

Патогенез подагричного артриту охоплює початкову активацію моноцитів і тучних клітин із наступним залученням нейтрофілів. До першого нападу подагри та у міжнападний період макрофаги поглинають кристали СК. Добре диференційовані макрофаги мають здатність утримувати ці кристали, не викликаючи запальної реакції. Водночас менш диференційовані моноцити продукують значну кількість фактора некрозу пухлин α (ФНП-α), ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8 разом із ендотеліальною активацією після фагоцитозу уратних кристалів [18]. Слід зазначити, що тучні клітини є ключовими «гравцями» в індукції атаки подагричного артриту за рахунок продукції гістаміну та ІЛ-1. Це зумовлює підвищення проникності судин і вазодилатацію [18].

Хемотаксичні фактори, що продукуються моноцитами і лаброцитами, викликають місцеву вазодилатацію та стимулюють нейтрофільний хемотаксис [19]. Крім того, активація ендотеліальних клітин додатково посилює запальну реакцію та локальну міграцію нейтрофілів. Вважається, що дія колхіцину після зупинки гострого нападу відбувається шляхом зміни афінності селектинів на ендотеліальних клітинах і нейтрофілах до медіаторів запалення, а також блокування нейтрофільної стимуляції, індукованої ендотеліальними клітинами [20]. У синовіальній оболонці наявна значна кількість хемотаксичних факторів, таких як лейкотрієни, фактор активації тромбоцитів та, переважно, ІЛ-8, відповідальних за активацію 90% нейтрофілів і запалення. Відповідно, націлювання на ІЛ-8 може бути перспективним терапевтичним напрямком для припинення гострого нападу подагри [21].

Гострий напад подагри зазвичай самостійно регресує протягом декількох годин/днів від його початку. Це відбувається шляхом видалення і фагоцитозу кристалів СК макрофагами, супресією клітинної та хемокінової активації. Крім того, макрофаги очищають клітинні апоптотичні залишки, зупиняючи запальний каскад. Додатково, макрофаги секретують трансформуючий фактор росту β (ТФР-β), які елімінують ІЛ-1, що відіграє одну із ключових ролей у запальному процесі [22]. Інші механізми, які беруть участь у припиненні гострого нападу, включають протеоліз прозапальних цитокінів, зменшення експресії рецепторів ФНП-α та ІЛ на поверхні лейкоцитів. Вазодилатація та підвищена проникність судин також важливі для забезпечення екстравазації макрофагів у синовіальну рідину для очищення запальної зони (рис. 3) [22].

Патогенез хронічної подагри

Хронічний перебіг є особливістю подагри і наслідком персистуючого запалення, яке йде за рецидивними нападами гострого подагричного артриту. Хронічний подагричний артрит проявляється хронічним синовітом, кістковими ерозіями, пошкодженням хряща й утворенням тофусів. Наявність КМУН у синовіальній оболонці стимулює хондроцити до продукції запальних цитокінів, оксиду азоту та матриксних металопротеаз, що зумовлює пошкодження суглобового хряща [23, 24]. На рівні кістки ІЛ-1β та активація рецептора ядерного фактора κB (RANK) і RANK-ліганду (RANK-RANKL) є ключовими механізмами активації остеокластогенезу й утворення ерозій кісток [24]. Подагричні ерозії характеризуються наявністю нависаючих (ніби підритих) країв і звуженням суглобових щілин. Остеокласти вивільнюють численні прозапальні цитокіни, що також призводить до ерозій і руйнування кісток. У міжнападний період спостерігається стійке низькоінтенсивне запалення у тканинах суглобів. Ті ж самі цитокіни, що відповідають за гострі спалахи, можуть бути виявлені в менших концентраціях у період між атаками [25]. Ймовірне зменшення швидкості переходу інтермітуючої фази подагри у хронічну при тривалому застосуванні низьких доз протизапальних засобів, таких як колхіцин, і зниженні рівня СК до таргетного (<6 мг/дл) [24,25].

Нормальна екскреція СК становить 7-10%, її зменшення призводить до підвищення рівня уратів у сироватці крові [26].

Цікаво, що сироваткові рівні СК знижуються під час гострого нападу подагри, що відображає процес депонування кристалів у тканинах суглобів. Таким чином, визначення концентрації СК у сироватці крові під час гострого нападу подагри може надати «хибно низькі» показники, відтак, відтермінувати встановлення діагнозу. Крім того, провокування гострого подагричного нападу є звичайним явищем після початку терапії алопуринолом або фебуксостатом без профілактичного застосування НПЗП або колхіцину, що пояснюється перерозподілом концентрацій СК. Також стани, які зумовлюють підвищену екскрецією СК, наприклад під час операції, можуть викликати гостру подагричну атаку. Відповідно, передбачається, що раптове зниження СК також спричиняє гострий подагричний артрит [27].

Хоча гіперурикемія є основною причиною подагри, сама СК є відомим антиоксидантом, що має захисну роль у судинному ендотелії. На сьогодні залишаються остаточно не з'ясованими наступні питання: чи корисна присутність СК? Яка концентрація СК важливіша – внутрішньо- чи позаклітинна? Наскільки низька концентрація СК є небезпечною для когнітивної функції [28]?

Вплив системних захворювань на СК

Подагра має високий індекс коморбідності та пов'язана із низкою супутніх станів, зокрема артеріальною гіпертензією, серцево-судинними захворюваннями, нирковою недостатністю, цукровим діабетом (ЦД), ожирінням і гіперліпідемією. Наявність цих патологічних станів і прийом препаратів, що використовуються у їхньому лікуванні, можуть сприяти розвитку подагри.

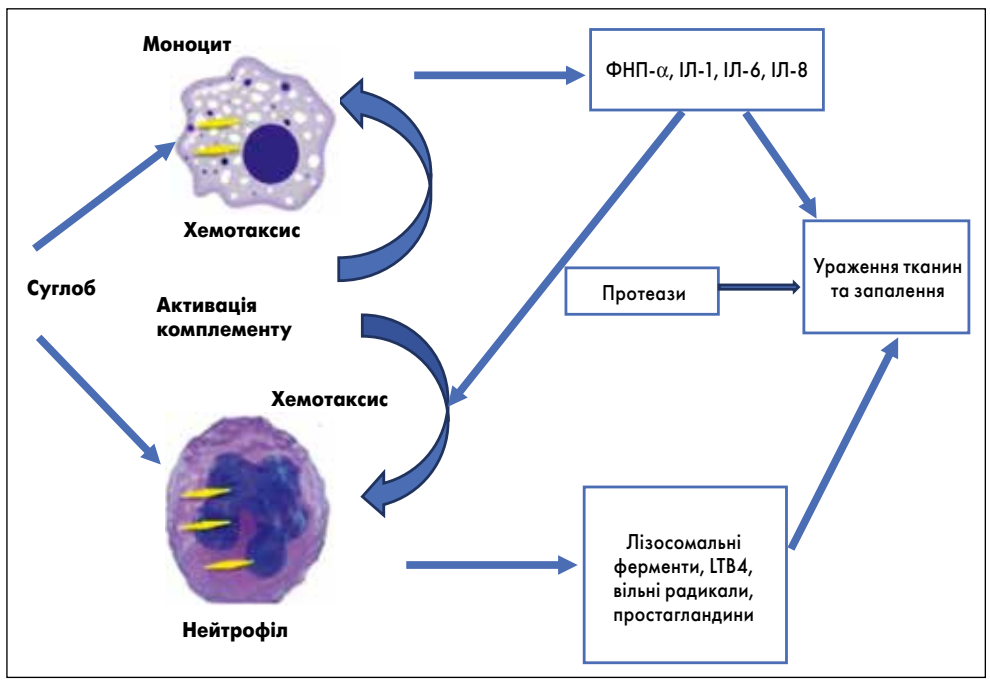


Рис. 3. Патогенез гострого подагричного запалення

Подагра, як видається, частіше вражає суглоби з остеоартритом (ОА). Це спостереження показує, що пошкодження хряща в результаті ОА викликає утворення кристалів СК. Їх накопичення в суглобі є наслідком зниження васкуляризації та сприйнятливості синовіальної мембрани до проходження кристалів [29]. Артеріальна гіпертензія теж відома як фактор ризику розвитку гіперурикемії та подагри. Підвищення системного артеріального тиску призводить до зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), зумовлюючи зменшення клубочкового кровотоку і виведення СК [30]. Гіперурикемія, своєю чергою, спричиняє підвищення артеріального тиску, а СК – розвиток гіпертонічної хвороби [31]. ЦД та інсулінорезистентність також є сприятливим фоном для гіперурикемії та подагри [32]. Порушення окисного фосфорилювання підвищує рівень аденозину, збільшує продукцію СК і знижує її ниркову екскрецію. Гіперурикемія асоціюється з метаболічним синдромом, інсулінорезистентністю, гіпертригліцеридемією та входить до розширеного переліку симптомів, що формують цей стан [33].

Клінічний діагноз

Асимптомна гіперурикемія

Перша клінічна стадія подагри – безсимптомна гіперурикемія. У пацієнтів відсутні клінічні симптоми або ознаки хвороби, і підвищений рівень СК (понад 420 мкмоль/л) виявляється випадково.

Гострий подагричний напад

Гострий подагричний напад зазвичай є моноартикулярним, сягаючи максимуму протягом кількох годин, із характерними ознаками запалення, серед яких типовий «червоно-синюшний» колір шкіри над запаленим суглобом, локальне підвищення температури, виразна болючість, набряк і втрата функції [23]. У великих суглобах – колінних і гомілковоступеневих, шкірні ознаки зустрічаються рідше, але набряк та біль можуть бути більш інтенсивними. Подагра має схильність до ураження суглобів нижніх кінцівок, таких як 1-й плеснефаланговий суглоб, який є «улюбленою» локалізацією для гострого нападу [23]. Інші суглоби, що також часто уражаються: тарзальні, метатарзальні, гомілковоступневі, колінні, зап'ясткові, п'ястково-фалангові, міжфалангові суглоби кистей. Зрідка можуть бути залучені крупні суглоби – кульшовий та плечовий, а також міжхребцеві. Типовим є ушкодження зв'язкового апарату склепіння ступні, бурсит ліктьового суглоба та ахілотендиніт [34]. Поліартикулярне ураження (залучення більш ніж трьох суглобів) під час гострого нападу завжди свідчить про його тяжкість, інтенсивне запалення, найчастіше зустрічається при тривалому анамнезі подагри або в жінок у постменопаузі [34].

Міжприступний період

Після купірування гострого нападу в пацієнтів наступає фаза ремісії – «світлий проміжок». Цей період характеризується відсутністю симптомів, але може бути раптово перерваний новими нападами, якщо не було проведене належне лікування гіперурикемії. З часом, за умов утримання гіперурикемії, напади стають частішими, тривалішими, інтенсивнішими та менш чутливими до дії протизапальних препаратів. За відсутності корекції гіперурикемії повторний напад розвивається впродовж року в 62% пацієнтів, двох років – у 78% [34].

Продовження на наступній стор.

Початок на попередній стор.

Кожна наступна кристалічна атака перебігає важче, міжприступний період коротшає, залучаються нові суглобові групи, захворювання набуває періодичного поліартрикулярного мігруючого характеру [23].

Хронічна тофусна подагра

Тривала гіперурикемія може призвести до утворення депозитів уратів без симптомів, а іноді й пов'язаних із субклінічним запаленням. Далі розвиваються інтермітуючі епізоди гострого запалення, викликані відкладанням кристалів моноурату натрію у порожнині суглоба; з часом проміжки між цими атаками (спалахами запалення) зменшуються, артрит набуває хронічного перебігу, а запалення – персистуючого характеру. Наступний етап – структурне пошкодження суглобів унаслідок хронічного запального процесу та руйнування суглобових структур тофусами (депо моноурату натрію).

Тофуси утворюються за «природного» перебігу подагри та відсутності адекватної уратзнижувальної терапії (УЗТ) у середньому через 7-10 років від дебюту захворювання. Частота виявлення сягає 34% і наростає паралельно тривалості хвороби, хоча зрідка вони можуть бути першим клінічним проявом подагри, передуючи типовим нападам артриту. Відкладання моноурату натрію у тканинах передбачає повільне епітаксіальне нарощення кристалів із формуванням кристалічних структур. Відкладання кристалів моноурату натрію найчастіше спостерігається у тканинах суглоба, навколосуглобових сумках, зв'язках, проте в літературі описані казуїстичні випадки відкладення уратних депозитів у стінці шлунка, тканинах нирки, міокарді та клапанах серця, а також хребті, що призводить до повної деструкції хребців і розвитку життєзагрозливої неврологічної симптоматики [35]. Гістологічно тофус є крейдоподібним (білого кольору в центральній його частині) вузлом, що складається із кристалів моноурату натрію, білків і мукополісахаридів; відкладання оточені гістіоцитами, лімфоцитарним валом і фібробластами. При обробці формаліном кристали моноурату натрію можуть розчинятися, що буває причиною відсутності у препараті кристалів при проведенні поляризаційної мікроскопії.

Рання поява тофусів спостерігається при деяких формах ювенільної подагри, на тлі прийому діуретиків, у жінок похилого віку, при мієлопроліферативних захворюваннях та деяких хворобах нирок [29].

Уратні депо зумовлюють постійне низькорівневе запалення у тканинах, підвищення запальних маркерів у синовіальній рідині, тканинах суглоба і крові, призводячи до ерозивно-деструктивного ураження суглобів і формування коморбідності. Недостатній контроль рівня СК у сироватці крові спричиняє запалення все нових і нових суглобів, що, як правило, поєднується з виникненням внутрішньошкірних і внутрішньокісткових тофусів, які можуть «розкриватися», формуючи характерні шкірні дефекти, які важко загоюються. Крім фізичного та естетичного дискомфорту, тофуси можуть викликати функціональні порушення, зниження якості життя хворих, їхньої працездатності, нерідко інвалідизацію.

Лабораторна діагностика

Діагностика подагри на основі наявності тільки гіперурикемії є поширеною помилкою серед лікарів різних спеціальностей. Гіперурикемія зазвичай перебігає безсимптомно і не потребує встановлення діагнозу подагри. Серед пацієнтів із рівнем СК 420-479 мкмоль/л (7-7,9 мг/дл) тільки у 0,09% щороку розвивається подагра, 480-539 мкмоль/л (8-8,9 мг/дл) – у 0,4%, вище 540 мкмоль/л (9 мг/дл) – у 0,5% [36]. Хоча гіперурикемія є характерною рисою подагри, слід зазначити, що під час подагричних атак ймовірне зниження СК до нормальних показників. Отже, хворобу може бути діагностовано навіть при нормальному сироватковому рівні СК за умов типового нападу і візуалізації кристалів СК у пунктаті із запаленого суглоба [37].

«Золотим» стандартом діагностики подагри є ідентифікація КМУН в аспіраті синовіальної рідини з використанням мікроскопії поляризованого світла і диференціації від інших кристалів, таких як кристали пірофосфату кальцію (КПФК). Зразки слід перевірити якомога швидше – краще протягом 6 год. При світловій мікроскопії кристали СК мають голкоподібну форму з різними розмірами. Їх можна легко відрізнити від КПФК (псевдоподагра), які зазвичай ромбоподібні. КМУН виявляються у синовіальній рідині на всіх стадіях захворювання [38].

Необхідно пам'ятати, що при типових проявах подагри – інтермітуючому запаленні 1-го плеснефалангового суглоба і гіперурикемії, клінічний діагноз потребує акуратності, оскільки не є певним без підтвердження наявності КМУН.

Наступний аналіз синовіальної рідини повинен включати підрахунок кількості лейкоцитів, розгляд біохімічних показників, бактеріальний посів із визначенням чутливості до антибіотиків. При гострому нападі подагри кількість лейкоцитів у синовіальній рідині може перевищувати 50 000 клітин/мл, біохімічний аналіз виявляє нормальний рівень глюкози на противагу септичному артриту, при якому бактерії споживають глюкозу, що призводить до її низької концентрації [39]. При атиповому перебігу подагри, наприклад, при множинному ураженні суглобів або атиповій локалізації, виявлення кристалів СК є необхідним для проведення диференційного діагнозу. Крім того, згідно з рекомендаціями Європейської протиревматичної ліги (EULAR), аналіз синовіальної рідини є обов'язковим і рекомендується для виключення інших причин, головним чином, септичного артриту [37].

Аналіз ступеня екскреції СК є корисним для оцінки етіології гіперурикемії у пацієнтів із подагрою. СК понад 800 мг/24 год свідчить, що, поряд зі збільшенням продукції, екскрецію СК не порушено. Ці пацієнти потребують лікарського засобу, який запобігає виробленню СК, наприклад інгібітора ксантиноксидази, а не урикозуричного агента. Крім того, таким хворим необхідно регулярно проводити оцінку функції нирок і ультрасонографічне дослідження [38] через високий ризик каменеутворення [39].

Рентгенологічна діагностика

Значення візуалізації при подагричному артриті не можна переоцінити. Це надзвичайно важливий метод дослідження для діагностики та клінічного спостереження, причому на сьогодні його потенціал зростає.

Рентгенографія

Рентгенографія (РГ) суглобів – це метод дослідження, який найбільш широко використовується у клінічній практиці, проте на ранніх стадіях подагри його значення мінімальне. Патогномонічні рентгенографічні зміни зазвичай з'являються за 10 років після першої подагричної атаки [41]. На ранніх стадіях подагри можна виявити асиметричні набряки м'яких тканин поблизу ушкоджених суглобів, але характерні ураження, такі як ерозії та тофуси, зазвичай не візуалізуються [41].

При хронічній тофусній подагрі головними рентгенологічними ознаками є:

- тофуси, артикулярні або періартикулярні щільні вузлики;
- відкладення КМУН у хрящовій тканині;
- звуження суглобових щілин [41];
- ерозії кісток із нависаючими краями – оскільки вони є результатом росту тофусів у кістковій тканині, зазвичай спостерігаються поблизу тофусів [42];
- проліферація кісткової тканини у вигляді нерівномірних спікул; періартикулярна остеопенія, як правило, відсутня [43];
- у тяжких випадках кальцифіковані КМУН можуть пенетрувати кістку (не слід плутати з кістковими інфарктами або енхондромами).

Рентгенографія має низьку чутливість (31%), проте її специфічність є високою (93%).

Досить добре відомий рентгенологічний феномен, типовий для пізньої подагри – симптом «пробійника». Вперше він описаний 1896 р. Huber як дефект субхондральної кістки діаметром 5 мм і більше, що розташовується в медіальній частині основи діафізу або голівці фаланги, частіше 1-го плеснефалангового суглоба. Обговорюючи симптом «пробійника», необхідно відзначити низку моментів, що вказують на значущість його виявлення. По-перше, патоморфологічним субстратом цього рентгенологічного феномена є внутрішньокістковий тофус (враження про кістозний утвір формується через те, що КМУН не затримують рентгенівських променів). Виявляючи «пробійник», стадію хвороби відразу ж визначають як хронічну тофусну. Загальноприйнято вважати тофуси будь-якої локалізації прямим показанням для початку противоподагричної терапії. Ґрунтуючись на власному досвіді та даних літератури можна зробити висновок, що симптом «пробійника» у хворих на первинну подагру є пізньою ознакою, що асоціюється із тривалим перебігом захворювання і хронічним артритом.

Ультразвукове дослідження

Останнім часом прогрес у технології ультразвукового дослідження (УЗД) заохочує його використання для діагностики багатьох захворювань з ураженням суглобів, зокрема подагри [44]. Основними показаннями до застосування УЗД при кристал-індукованому артриті є: виявлення випоту та синовіту суглобів, диференціація активного та неактивного синовітів, вивчення стану хряща, опис контурів кісток, а саме визначення наявності ерозій і остеофітів, оцінка стану сухожилків і кристалічного осаду, виконання процедур, керованих УЗД (діагностичні та/або терапевтичні), моніторинг еволюції захворювання, а також допомога у диференційній діагностиці з іншими артритами (рис. 4).

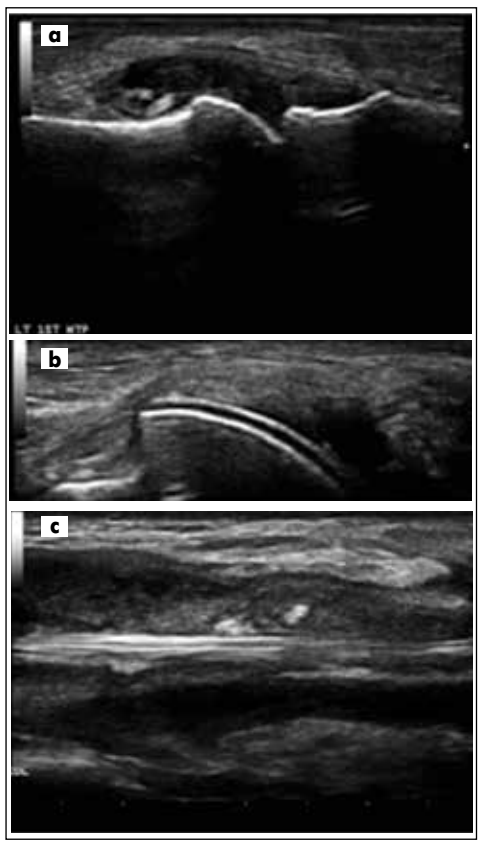


Рис. 4. Приклади сонографічних знахідок при подагрі: a – внутрішньосуглобовий тофус 1-го плеснефалангового суглоба; b – подвійний контур; c – потовщена капсула, синовіальний випіт, синовіальна гіпертрофія та агрегати кристалів (стрілки) у ділянці довгого розгинача 1-го пальця (власні спостереження)

Подагрі властиві специфічні й неспецифічні УЗД-ознаки. До неспецифічних симптомів можна віднести наступні:

1. Синовіальна рідина: зміна синовіальної рідини від абсолютно неехогенної до сукупності агрегатів змінної ехогенності. Агрегати мікрокристалів моноурату натрію можуть бути виявлені як гіперехогенні плями або ехопозитивні крапкові фокуси. Вони, як правило, знаходяться в підвішеному стані у суглобовому просторі, іноді даючи появу «снігової бурі» при пальпації суглоба під час дослідження [45].

2. Синовіальна проліферація і гіперваскуляризація: доплерівський режим може диференціювати наявність чи відсутність активного запалення синовіальної тканини шляхом оцінки її васкуляризації. Це є вкрай важливим не тільки для діагностики, а також для моніторингу перебігу захворювання та відповіді на терапію [44].

3. Ерозії кісток: визначаються при подагрі як інтра- та/або екстраартикулярна перерваність поверхні кістки у двох перпендикулярних площинах [46]. Частіше виявляються у пацієнтів із частими нападами подагри або у тих, хто має значну тривалість захворювання та тофуси [46]. УЗД втричі чутливіше, ніж рентгенографічне дослідження, у виявленні ерозій <2 мм [44].

4. Симптом «подвійного контура», «уратна глазур», або «уратне обмерзання» (urate icing) над суглобовим хрящем є специфічним симптомом для подагри. Поява «подвійного контура» пов'язана зі здатністю КМУН депонуватися на поверхні хряща, що при УЗД виявляється як додаткова гіперехогенна світла лінія, яка йде паралельно лінії переходу субхондральної кістки у хрящ і відзначається незалежно від кута падіння ультразвукового променю [46]. Цей феномен можна виявити як при гострому запаленні, так і в пацієнтів зі стійкою безсимптомною гіперурикемією (доманіфестна стадія подагри) [44]. Повідомлялося також про помилкові позитивні результати – псевдопозитивний симптом «подвійного контура», який може виникати на поверхні хряща, повинен зникати після зміни кута прикладання датчика [47]. Цікаво, що симптом «подвійного контура» може зникнути при досягненні стійко низьких рівнів СК (нижчих за 360 мкмоль/л, або 6 мг/дл) протягом щонайменше 7 місяців [48].

5. Депозити КМУН виявляють у вигляді тофусів чи агрегатів. Тофус – це обмежена, неоднорідна, гіперехогенна та/або гіпоехогенна агрегація, яка генерує акустичну тінь і може бути оточена анехогенним обідком. Агрегати являють собою гетерогенні гіперехогенні вогнища, які зберігають високий ступінь відбивної здатності навіть при меншому коефіцієнті підсилення або зміні кута інсонації. Тофуси також можуть виявлені на УЗД як «мокрий згусток цукру» (wet sugar clumps) овальної або ж неправильної форми [48]. Внутрішньосуглобові та внутрішньосумкові тофуси визначаються як гетерогенні гіперехогенні (відносно субдермального жиру) субстанції з погано визначеними краями з/без ділянок акустичного затінення у синовіальних кишенях чи суглобових сумках відповідно [50]. Доплерівське УЗД також може розрізняти активні/гарячі й неактивні/холодні тофуси залежно від доплерівського сигналу [44].

Продовження на стор. 26

Альтернативные методы лечения дегенеративно-дистрофических поражений суставов: поиск продолжается

В данном материале представлен краткий обзор аналитического исследования Y. Henrotin, в котором было показано позитивное влияние неомыляемых соединений авокадо и соевых бобов на метаболизм хряща, синовиальной мембраны и субхондральной зоны кости при остеоартрите (AIMS Medical Science, 2018). В работе изложены, структурированы и проанализированы результаты испытаний из надежных баз данных PubMed и Scopus в период с 1981 по 2016 гг. В обзор были включены 11 исследований in vitro и на животных, в которых изучали действие неомыляемых веществ авокадо и сои (условно – НВАиС), используемых отдельно или в комбинации.

Остеоартрит (ОА) является актуальной и значительной медико-социальной проблемой. Данное заболевание поражает миллионы людей во всем мире и приводит к существенным расходам на социальное страхование. Недавно Международное общество исследований остеоартрита (OARSI) определило ОА как патологию с вовлечением подвижных суставов, характеризующуюся клеточным стрессом и деградацией внеклеточного матрикса, вызванную микро- и макроповреждением, которое активирует реакции неадаптивного восстановления, включая провоспалительные пути врожденного иммунитета [1].

Основными признаками заболевания являются прогрессирующая деградация хряща и мениска, воспаление синовиальной оболочки и аномальное ремоделирование субхондральной кости, приводящее к склерозу. В пораженном хряще наиболее часто наблюдаются такие структурные изменения, как фибрилляции, трещины и на поздней стадии – воздействие на кость. Хондроциты образуют кластеры и подвергаются гипертрофической дифференцировке, связанной с минерализацией внеклеточного матрикса и ангиогенезом [2].

Синовиальная мембрана пораженного сустава утолщена фиброзной тканью, отмечается выраженная гиперплазия слоя выстилки, с плотным клеточным инфильтратом, состоящим в основном из лимфоцитов и моноцитов [3, 4]. Перегруженная субхондральная кость утолщается в результате нарушения метаболизма костных клеток [5-7]. Кроме того, микроразрушения и новообразованные сосуды являются патологическими путями обмена между костью и хрящом [8].

Схематически патогенез ОА может быть изображен вокруг трех физиопатологических порочных кругов, а именно: «хрящ-хрящ», «костно-хрящевой» и «синовиально-хрящевой» (рис.). В основе развития замкнутого круга «хрящ-хрящ» лежит следующий процесс: аномальные механические напряжения вызывают поражение хряща и, как следствие, активацию хондроцитов. Последние, в свою очередь, высвобождают локально высокие уровни активных форм кислорода/азота, матриксных металлопротеиназ (ММП), цитокинов – интерлейкина-1/-6/-8 (ИЛ) и фактора некроза опухоли (ФНО). ИЛ-1 играет критическую роль, активируя сигнальный путь ядерного фактора каппа B (NF-kB) [9]. Этот цитокин, в сочетании с другими, стимулирует продукцию ММП и свободных радикалов, ответственных за деградацию внеклеточного матрикса.

Хондроциты также связываются с субхондральными костными клетками через «посредников», таких как лиганд рецептора-активатора NF-kB (RANKL), фактор, стимулирующий резорбцию остеокластов [10].

Механическая деформация также индуцирует остеобласты, что приводит к локальной выработке ИЛ-6 и факторов роста, в частности эндотелия сосудов (ФРЭС) [11]. ФРЭС стимулирует ангиогенез, в то время как ИЛ-6 через каналы и микротрещины может индуцировать вышележащие хондроциты с образованием ММП [12]. Таким образом создается замкнутый круг между субхондральной костью и хрящом. Третья патогенная петля находится между хрящом и синовиальной мембраной. Остеохондральные фрагменты, продукты деградации матрикса, а также провоспалительные медиаторы – то есть простагландин (PG) E2, оксид азота (NO) или цитокины, запускают воспаление синовиальной оболочки и активируют синовиальные клетки с образованием воспалительных медиаторов, которые непосредственно разрушают хрящ [13].

Следовательно, врачи нуждаются в эффективных терапевтических методах, нацеленных на восстановление клетки кости, хряща и синовиальной оболочки. Кроме того, недавние успехи в понимании болезни выявили важную взаимосвязь между сопутствующими состояниями, такими как метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания, и ОА [14, 15]. Соответственно, лечение ОА должно быть безопасным, с учетом возможного влияния на сопутствующую патологию. На сегодняшний день в терапии ОА все же преобладают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ацетаминофен, несмотря на риск серьезных побочных эффектов, особенно при длительном применении и у пожилых людей с коморбидными состояниями [16, 17].

Помимо традиционного лечения, существует класс так называемых симптоматических препаратов медленного действия при ОА. Препараты НВАиС являются представителями этого класса. В настоящее время единственный состав, исследованный в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), состоит из неомыляемых фракций, одной трети масла авокадо и двух третей соевого масла; продается во многих странах в качестве лекарственного средства Пиаскледин® 300 (Piascledine® 300, Laboratoires Expanscience, Courbevoie, Франция) [18-21].

Так, в исследовании «Симптоматическая эффективность неомыляемых веществ авокадо/сои при лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов» (Maheu et al., 1998) было продемонстрировано, что Пиаскледин® 300 значительно повышает функцию поврежденных суставов на ≥30% и уменьшает болевой синдром на ≥50% через 6 месяцев по сравнению с плацебо (p<0,01) [20].

В исследовании «Эффективность и безопасность неомыляемых веществ авокадо / соевых бобов при симптоматическом лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов» (Blotman et al., 1997) у пациентов, принимавших препараты НВАиС, значительно снизилась потребность в приеме НПВП по сравнению с группой плацебо [21].

В РКИ, включавшем 399 пациентов с ОА тазобедренного сустава, было продемонстрировано, что 3-летнее лечение НВАиС существенно замедляет дегенеративно-дистрофические прогрессы, оцениваемые путем измерения ширины суставного пространства на рентгенограмме (Maheu et al., 2014) [23].

Препарат НВАиС рекомендован Европейской антиревматологической лигой (EULAR) для лечения симптомов ОА коленного и тазобедренного сустава [24].

По результатам исследований *in vitro*, НВАиС стимулировали синтез протеогликанов в культурах хондроцитов и противодействовали эффектам ИЛ-1 на металлопротеазы и медиаторы воспаления. Некоторые из них были связаны с ингибированием ядерной транслокации NF-kB и стимуляцией синтеза (ФНО). НВАиС также положительно модулировали измененный фенотип остеобластов субхондральной кости ОА и уменьшали выработку коллагеназ синовиальными клетками [25-36].

В заключение, Пиаскледин® 300 имеет уникальный состав, оказывая положительное влияние на метаболические изменения, происходящие в трех основных тканях, которые вовлечены в патофизиологию ОА. Таким образом, НВАиС глобально воздействуют на сустав и могут «разрывать» все три патологических замкнутых круга, связывающие хрящ, субхондральную кость и синовиальную мембрану. Приведенные в оригинальной статье экспериментальные наблюдения дают рациональное объяснение клинической эффективности НВАиС.

Подготовила ***Наталия Нечипорук***

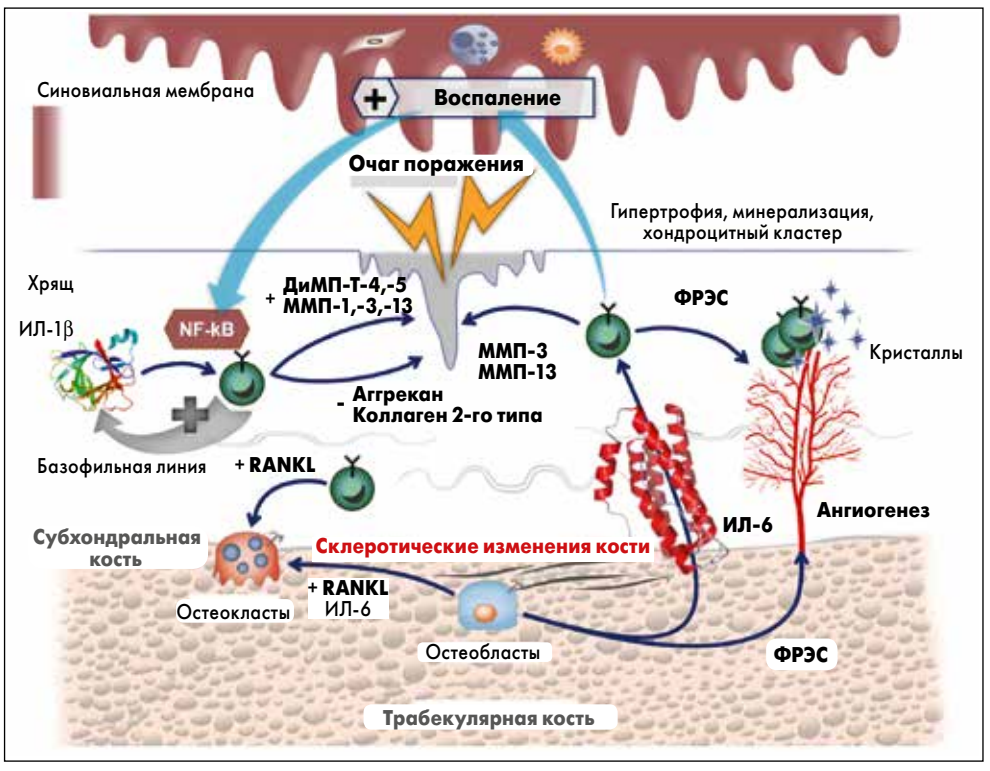
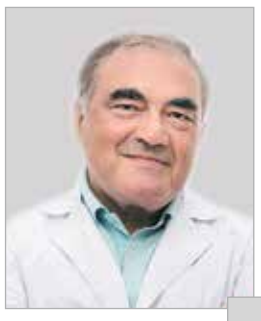


Рис. Патофизиологический механизм развития ОА

Примечание: ДиМП-Т – дезинтегрин и металлопротеиназа с включениями тромбоспондина.

С.Х. Тер-Вартаньян[1], О.П. Борткевич[1,2], А.Р. Андріасян[1]
[1] Клініка сучасної ревматології, м. Київ, [2] ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Ультразвукове дослідження опорно-рухового апарату: можливості використання у реальній клінічній практиці


С.Х. Тер-Вартаньян

О.П. Борткевич

А.Р. Андріасян

Захворювання опорно-рухового апарату (ОРА) посідають одне з перших місць за поширеністю у світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, на остеоартроз, найчастішу хворобу суглобів у багатьох популяціях, страждає близько 4% населення планети. В Україні, лише за даними офіційної статистики Міністерства охорони здоров'я, на остеоартроз хворіє більш ніж 1 млн осіб. Тож питання своєчасної точної діагностики цієї патології є надзвичайно актуальним. До вашої уваги представлено дані щодо можливостей застосування методу ультразвукового дослідження (УЗД) для діагностування захворювань рухового апарату.

Метод УЗД посідає провідне місце у клінічній практиці лікарів різного профілю. Ортопеди-травматологи й ревматологи застосовують його для діагностики патології ОРА як техніку візуалізації при обстеженні осіб із ревматичними захворюваннями суглобів (РЗС), а також для контролю за лікуванням (Коваленко В.Н., Борткевич О.П., 2010). Удосконалення техніки, зокрема розробка датчиків із вищою частотою, дозволило виявляти навіть мінімальні (до 1 мм) ушкодження ОРА, а також визначати характерні особливості патології м'яких тканин і суглобового хряща (СХ), поверхні кісткових структур. Це надзвичайно важливо у ранній діагностиці ревматоїдного та інших ерозивних артритів, а також їх диференційній діагностиці з найпоширенішою хворобою суглобів – остеоартрозом (остеоартритом).

УЗД високоінформативне щодо дрібних деталей поверхні кісток, зв'язок та сухожиль, м'яких тканин, запальних змін у цих тканинах. Пріоритет УЗД серед інших інструментальних методів дослідження суглобів і м'яких тканин при ОРА забезпечили переваги методу:

- неінвазивність (на відміну від артроскопії);
- доступність, простота дослідження;
- економічність (порівняно з комп'ютерною і магнітно-резонансною томографією [МРТ]);
- можливість проведення дослідження за потребою.

Ще однією перевагою є можливість оператора встановлювати УЗ-датчик залежно від потреб дослідження (так звана поліпозиційність).

> На наш погляд, УЗД є варіантом вибору щодо ранньої та диференційної діагностики більшості хвороб ОРА, а також основним методом моніторингу змін у структурах ОРА (передусім синовіту), стану синовіальної оболонки та зв'язок/сухожиль, поверхневих змін кісток.

УЗД опорно-рухового апарату виконується за допомогою високочастотного лінійного датчика з робочою частотою 7,5 Мгц і вищою, що забезпечує візуалізацію різних за ехогенністю та глибиною залягання структур. Застосування датчика з меншою робочою частотою (3,5-5 Мгц) обмежується дослідженням кульшового суглоба та суглобів у пацієнтів із надлишком підшкірно-жирової тканини.

УЗД у доплерівському (кольоровому або енергетичному) режимах дозволяє візуалізувати патологічний кровоток у зоні запальних змін органів і тканин (наприклад, при формуванні панусу у хворих на запальні артропатії, зокрема ревматоїдний артрит). Для оцінки виразності синовіту та кровотоку в синовіальній оболонці використовують доплерівське дослідження в енергетичному режимі за методикою M. Hau et al. (1999), що включає трибальну шкалу:

- 0 – немає пануса та/або кольорових сигналів на отриманому зображенні в аналізованій ділянці;
- 1 – незначний панус та/або одиничні кольорові сигнали;
- 2 – помірна візуалізація пануса / помірна кількість кольорових сигналів;
- 3 – максимальна візуалізація пануса / висока щільність кольорових сигналів, що зливаються.

Основними недоліками УЗД є: неможливість візуалізації структури кісткової тканини (оскільки УЗ-промінь не проникає за межі кісткової поверхні); «оператор-залежність» процедури, тобто потреба в досвідченому спеціалісті з УЗД-діагностики, який ознайомлений з особливостями патології ОРА, зокрема тими, що стосуються ревматичних хвороб. Важливо знати ультразвукову анатомію досліджуваної ділянки й найтиповіші прояви патологічних змін. Простота проведення УЗД, доступність і низька вартість зумовлюють вибір на її користь при первинній діагностиці та моніторингу хвороб ОРА. При проведенні обстеження слід пам'ятати про ефект анізотропії, в основному при дослідженні сухожильно-зв'язкового апарату.

У Клініці сучасної ревматології використовується УЗ-апарат Siemens Acuson S3000 із лінійним датчиком високої частоти (18,6 МГц), що дозволяє виявити навіть найменшу патологію ОРА – як травматичну, так і зумовлену хворобами, а також провести диференційну діагностику різних ревматичних захворювань, включно з ревматоїдним артритом, остеоартрозом тощо.

За частотою звертань у нашу клініку пацієнтів зі скаргами з боку суглобів (біль, скутість, припухання тощо) патологія колінного суглоба (КС) посідає провідне місце, тому вважаємо за необхідне ознайомити практичних лікарів з її основними ознаками.

Необхідно враховувати дані анамнезу (наприклад, травма) та думку лікаря, який може за клінічними ознаками визначити вірогідне пошкодження внутрішніх структур суглоба (наприклад, ураження переднього рогу меніску обмежує розгинання, а заднього – згинання кінцівки в колінному суглобі).

УЗД не може повністю замінити такі високоінформативні методики, як МРТ і стандартне рентгенівське дослідження при обстеженні КС, але має суттєві плюси. Однією з найважливіших переваг УЗД є можливість оцінки м'яких тканин КС: суглобових сумок, зв'язок, сухожиль, жирового тіла, судинно-нервових утворень.

Можливості УЗД в оцінці внутрішньосуглобових елементів, таких як меніски, хрестоподібні зв'язки й СХ, обмежені, в основному, через недостатнє акустичне вікно.

Паракапсулярні ушкодження менісків добре візуалізуються при УЗД, на відміну від інших ушкоджень цих структур. Тому в усіх випадках результати УЗД при патології менісків, СХ і хрестоподібних зв'язок мають бути підтверджені за допомогою МРТ.

Анатомічні дані

Колінний суглоб об'єднує три кістки: стегнову, великогомілкову та надколінок, що є найбільшою сесамоподібною кісткою. КС включає три відділи, які утворюють загальну порожнину суглоба: медіальний і латеральний (тібіо-феморальні відділи КС) та надколінково-стегновий (пателo-феморальний відділ).

Порожнина КС перегороджена двома менісками, які являють собою фіброзні хрящі напівмісячної форми. Латеральний меніск кріпиться до підколінної ямки, він рухливіший, ніж медіальний меніск (останній прикріплюється центрально до міжвиросткових горбків, а медіально – до капсули КС). По обидва боки від верхніх кутів надколінка з обох сторін синовіальної оболонки КС утворює завороти, які легко розтягуються рідиною при патологічному (передусім запальному) процесі.

КС містить ряд синовіальних сумок. Сумки переднього відділу КС (препателярна, поверхнева та глибока інфрапателярні, гусяча) не сполучаються з суглобовою порожниною, а сумки підколінної ямки (напівперетинчаста, латеральна та медіальна mm. gastrocnemius) – сполучаються.

Із боків КС укріплений колатеральними зв'язками. Медіальна колатеральна зв'язка прикріплена до капсули суглоба та медіального меніска, а латеральна йде до малогомілкової кістки і не має зв'язку з капсулою. Крім того, дві хрестоподібні зв'язки (передня та задня) розташовані в порожнині КС, де прикріплені до міжвиросткових поглиблень.

Розроблена авторська методика проведення УЗД дозволяє визначати основні ознаки патологічних процесів КС – травматичних ушкоджень, дегенеративно-дистрофічних і запальних процесів при РЗС тощо. УЗД зазвичай починають із супрапателярної ділянки. При поздовжньому й поперечному скануванні тут добре візуалізуються сухожилля чотириголового м'яза стегна, контури верхнього полюса надколінка, супрапателярна сумка (так званий верхній заворот), дослідження якої при РЗС є особливо інформативним для діагностики виразності дегенеративно-дистрофічних і запальних уражень (рис. 1).

Подальше дослідження при згинанні КС і переведення датчика в поперечне положення дозволяють візуалізувати ділянку пателo-феморального відділу, зокрема гіаліновий хрящ і наявність або відсутність над ним надлишку рідини (рис. 2).

Переведення датчика на ділянку нижче надколінка дає можливість визначити поверхнево розташовану власну зв'язку надколінка, її структуру, піднадколінкове жирове тіло, піднадколінкову синовіальну складку, глибше якої розташована передня хрестоподібна зв'язка. Таке положення датчика дозволяє візуалізувати суглобовий хрящ латерального і медіального виростків (кісткових виступів), зміни форми суглобових поверхонь стегнової кістки (сплощення тощо) (рис. 3).

Постановка датчика на внутрішні й зовнішню бічну поверхні колінного суглоба дозволяє візуалізувати, відповідно, внутрішню й зовнішню колатеральні зв'язки, крайові кісткові розростання стегнової і великогомілкової кісток, наявність або відсутність випоту (рис. 4).

УЗД підколінної ямки (рис. 5, 6) дає можливість побачити патологічні утворення, зокрема випіт у задньому завороті (кіста Бейкера), а також оцінити стан СХ латерального і медіального виростків стегнової кістки, задні частини медіального й латерального виростків стегнової кістки, задні роги латерального й медіального менісків. Крім того, в підколінній ямці можуть бути візуалізовані пухлини та судинна патологія (варикозне розширення вен, судинні мальформації тощо).

Рис. 1. Випіт у bursa suprapatellaris колінного суглоба: надлишок синовіальної рідини (стрілка); А – надколінок, Б – стегнова кістка

Рис. 2. Суглобовий хрящ: визначення висоти у пателo-феморальному відділі

Рис. 3. Власна зв'язка надколінка (повздовжня проекція)

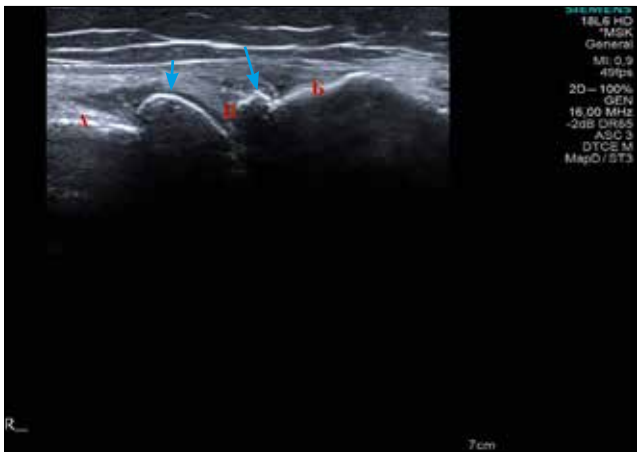


Рис. 4. Колінний суглоб при остеоартриті, латеральне позиціонування датчика: А – стегнова кістка, Б – великогомілкова кістка, В – суглобова щілина; крайові остеофіти позначені стрілками

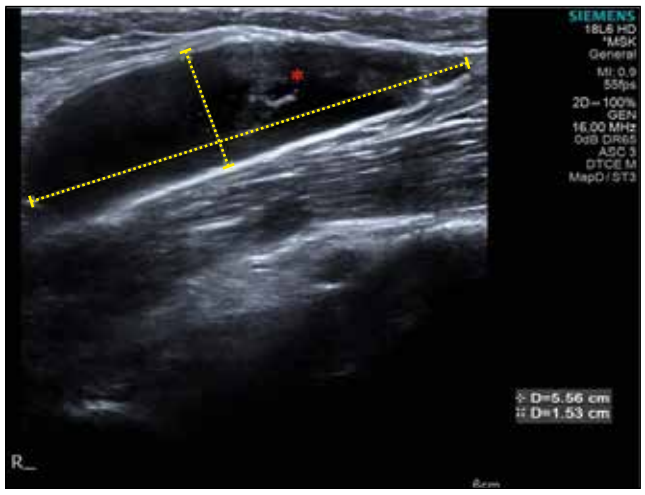


Рис. 5. УЗД підколінної ямки (повздовжнє положення датчика): випіт у задньому завороті колінного суглоба – кіста Бейкера (позначено *)

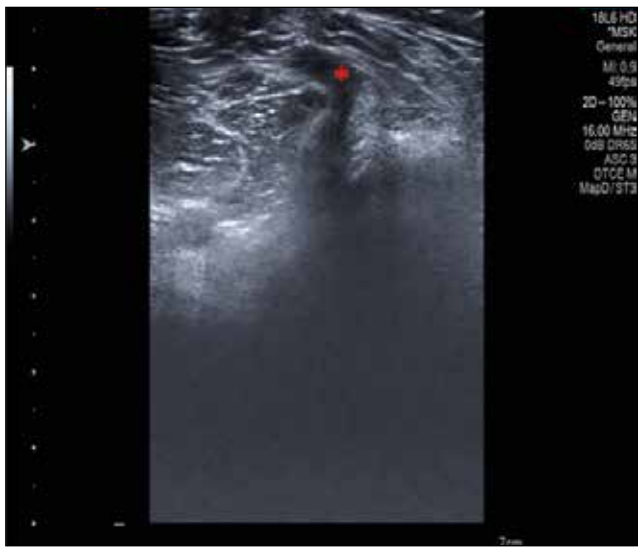


Рис. 6. УЗД підколінної ямки (поперечне положення датчика): випіт у задньому завороті колінного суглоба – початкове формування кісти Бейкера (позначено *)

Рис. 7. Проведення внутрішньосуглобового введення препарату гіалуронової кислоти у пацієнта з гонартрозом

Важливим напрямом застосування УЗД у ревматології є контроль за внутрішньосуглобовими маніпуляціями (пункція суглоба з метою видалення надлишкової рідини з його порожнини з наступним уведенням лікарських засобів, зокрема глюкокортикоїдів, з метою пригнічення запалення в суглобі, або повільно діючих препаратів зі структурно-модифікувальною дією у разі остеоартрозу).

В Україні методики внутрішньосуглобових ін'єкцій у порожнину колінного суглоба хворих ревматологічного профілю активно розроблялися С.Х. Тер-Вартаньяном та співавт. (1997) і були суттєво вдосконалені з появою УЗД. У Клініці сучасної ревматології всі внутрішньосуглобові маніпуляції здійснюються під контролем УЗ.

УЗ-контроль внутрішньосуглобових маніпуляцій повною мірою забезпечує доступ до суглобової порожнини, що дозволяє безперешкодно та майже безболісно видалити надлишкову рідину, а також ввести (за необхідності, при артриті) протизапальний засіб (найчастіше – комбінований препарат на основі бетаметазону), або гіалуронову кислоту як «протез» синовіальної рідини для лікування остеоартрозу колінного суглоба (гонартрозу) (рис. 7).

Болезнь Фабри: от диагноза к лечению

Болезнь Фабри (БФ) – наследственное заболевание, которое связано с нарушением метаболизма сфинголипидов и относится к группе лизосомных болезней накопления. Для БФ характерна высокая клиническая вариабельность, что значительно затрудняет своевременную диагностику и лечение. Опытом выявления и ведения лиц с БФ делились участники конференции «Наследственные орфанные заболевания – междисциплинарные диалоги», посвященной 10-летию Центра орфанных заболеваний НДСБ «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины (1-2 ноября 2018 года, г. Киев).

О причинах, симптомах, возможных осложнениях и современных подходах к лечению БФ рассказала **Сирен Сезер, профессор кафедры нефрологии Университета Баскент (Анкара, Турция).**

Профессор Сезер напомнила слушателям, что БФ обусловлена полной или частичной недостаточностью лизосомной гидролазы – альфа-галактозидазы А (α-Gal A), что приводит к патологическому накоплению жирового вещества, известного как глоботриаозилцерамид (GL-3). В норме α-Gal A отщепляет от GL-3 остаток галактозы с образованием лактозилцерамида. Накопление GL-3 происходит в различных типах клеток, что приводит к нарушению их функций, прогрессирующему поражению тканей и органов.

Частоту БФ оценивают в широком диапазоне – от 1/47600 до 1/117000 в общей популяции. Однако реальные показатели, очевидно, выше, поскольку атипичные формы заболевания часто не распознаются.

БФ сцеплена с Х-хромосомой – здесь расположен ген GLA, кодирующий α-Gal A. У мужчин, унаследовавших такую Х-хромосому, наблюдается классический фенотип БФ. Женщины, имеющие дефектную копию гена GLA в одной Х-хромосоме, обычно являются носителями заболевания, или течение болезни у них носит атипичный характер (при инактивации Х-хромосомы, несущей нормальный аллель GLA).

С. Сезер отметила, что на сегодняшний день известно около 1000 мутаций гена GLA. Их влияние на функциональную активность α-Gal A обусловлено, прежде всего, нарушением пространственной структуры фермента. Тяжесть проявлений заболевания зависит от остаточной активности дефектной α-Gal A: чем она ниже, тем раньше манифестирует патология, тем более выражены симптомы, тем значительнее поражены органы.

Соответственно, выделяют несколько типов мутаций гена GLA:

- патогенетические мутации, которые приводят к синтезу нефункционального α-Gal A и связаны с классическим фенотипом БФ;
- мутации, ассоциированные со снижением функциональной активности α-Gal A, которые служат причиной более поздней манифестации БФ;
- мутации неясного значения (VUS);
- полиморфизм гена, не влияющий на активность α-Gal A.

Одна и та же мутация может вызывать различную симптоматику БФ.

Накопление в клетках GL-3 и его деацетилированной формы глоботриаозилсфингозина (lyso-GL-3) ведет к нарушению функций клеток сосудистого эндотелия, гладкой мускулатуры сосудов, миокарда, фиброцитов клапанов сердца, эпителиальных клеток канальцев почек, нейронов и др. Повреждение тканей при БФ, вероятно, связано с иммунной реакцией на GL-3 и lyso-GL-3, которая обусловливает развитие хронического воспаления с последующим фиброзом и склерозом пораженных тканей (Rozenfel P., Feriozzi S., 2017).

Докладчик обратила внимание слушателей на симптомы БФ. При классическом фенотипе накопление GL-3 происходит еще в пренатальный период, а первые проявления, такие как cornea verticillata, или воронковидная (вихревая) кератопатия, могут возникать сразу после рождения. В первые годы жизни также могут появляться нейропатическая боль, замедление роста, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гипо- или ангидроз, кризы Фабри (атаки жгучей боли в ступнях и ладонях, распространяющиеся на другие части тела), непереносимость жары или холода, шум в ушах и головокружения, ангиокератомы (мелкие красновато-фиолетовые безболезненные папулы на коже). Как правило, до 16 лет также развиваются нарушения слуха, повышенная утомляемость, первые признаки ренальных и сердечно-сосудистых нарушений (Hopkin R.J. et al., 2016). У каждого ребенка с какими-либо из указанных симптомов следует исключить БФ.

До 30 лет обычно происходит дальнейшее прогрессирование симптомов, наблюдаются протеинурия, кардиомиопатия, транзиторные ишемические атаки. В возрасте после 30 лет состояние больных продолжает ухудшаться, резко повышается риск инсульта, сердечных заболеваний (тромбоз левого желудочка, стенокардия, аритмия). О неклассическом (атипичном) фенотипе БФ говорят при позднем начале заболевания, а также изолированных поражениях головного мозга, сердца или почек.

Профессор Сезер указала, что, согласно исследованию исходов при БФ (Fabry Outcome Survey [FOS]), заболевание может долго оставаться нераспознанным, что нередко заканчивается для пациента фатально (Mehta A. et al., 2004).

В связи с высокой клинической вариабельностью БФ, диагностика должна включать комплексную оценку клинической картины, лабораторные тесты и другие исследования. L. Van der Tol et al. (2015) для подтверждения диагноза БФ рекомендуют использовать следующие критерии:

- у мужчин: мутация в гене α-Gal A + классический фенотип, снижение активности α-Gal A в лейкоцитах <5% + один из симптомов (нейропатическая боль, cornea verticillata, ангиокератомы, повышение уровня GL-3 и lyso-GL-3 в плазме) или диагноз БФ у кого-либо из членов семьи;
- у женщин: мутация в гене α-Gal A + один из симптомов (нейропатическая боль, cornea verticillata, ангиокератомы, повышение уровня GL-3 и lyso-GL-3 в плазме) или диагноз БФ у кого-либо из членов семьи;
- стандартом диагностики БФ является измерение активности α-Gal A в сухих пятнах или лейкоцитах крови.

После установления диагноза БФ следует обязательно провести скрининг среди родственников больного – таким образом можно выявить в среднем 5 новых пациентов. По мнению докладчика, необходимо выполнять скрининг больных из групп высокого риска: находящихся на гемодиализе; с гипертрофической кардиомиопатией; после криптогенного инсульта.

Лечение пациентов с БФ должно быть направлено на предупреждение необратимого поражения тканей и органов. Для этого целесообразно проведение фермент-заместительной терапии (ФЗТ) и симптоматического лечения органной патологии. При ФЗТ используют рекомбинантные человеческие альфа-галактозидазы А, представленные в мире двумя препаратами: агалсидазой альфа и агалсидазой бета.

С. Сезер подчеркнула, что у лиц с классическим фенотипом БФ, диагностированным до 18 лет, ФЗТ обычно начинают в детстве (Hopkin R.J. et al., 2016). Согласно A. Ortiz et al. (2018), взрослым пациентам ФЗТ рекомендована:

- мужчинам, несущим мутации, связанные с классическим фенотипом БФ, независимо от наличия симптомов;
- женщинам, несущим мутации, ассоциированные с классическим фенотипом БФ, с симптомами поражения важных органов и систем (периферическая, центральная нервная система [ЦНС], сердце, почки, ЖКТ, кожа);
- женщинам, несущим мутации, связанные с классическим фенотипом БФ, без типичных симптомов, но с признаками поражения почек, сердца, ЦНС, выявляемыми лабораторно, гистологически или методами визуализирующей диагностики (снижение скорости клубочковой фильтрации [СКФ] <90 мл/мин/1,73 м^2; альбуминурия >30 мг/г, «стирание» ножек подоцитов, гломерулосклероз; признаки «немого» инсульта при магнитно-резонансной томографии [МРТ] мозга, стенокардия, кардиофиброз и т.д.);
- мужчинам и женщинам, несущим мутации, связанные с более поздней манифестацией БФ, или мутации VUS, без типичных симптомов, но с признаками поражения почек, сердца, ЦНС, выявляемыми лабораторно, гистологически или методами визуализирующей диагностики (см. выше).

Опыт ФЗТ на протяжении 10 лет с применением агалсидазы бета (препарат Фабразим®*) по 1 мг/кг каждые 2 недели (К2Н) у пациентов с БФ показал, что наибольший эффект ФЗТ отмечался у лиц с незначительным поражением почек, у которых лечение было начато в более раннем возрасте. У больных, начавших ФЗТ в более позднем возрасте и/или страдавших тяжелым поражением почек, заболевание продолжало прогрессировать (Germain D.P. et al., 2015). В исследовании эффективности ФЗТ на протяжении 5 лет у детей с БФ было показано, что долгосрочная ФЗТ обеспечивает полное очищение от GL-3 мезангиальных и эндотелиальных клеток почечных клубочков, а также подоцитов (Tondel C. et al., 2013). У пациентов с кардиомиопатией для долгосрочного улучшения морфологии и функциональных показателей миокарда ФЗТ следует начинать до развития фиброза миокарда (Weidemann F. et al., 2009).

Докладчик обратила внимание слушателей на исследование, в котором на протяжении года изучали последствия снижения дозы агалсидазы бета (до 0,3-0,5 мг/кг) или переключения терапии на 0,2 мг/кг агалсидазы альфа при ФЗТ (Krämer J. et al., 2017). Если в контрольной группе пациентов, получавших обычную дозу агалсидазы бета, симптомы и состояние органов оставались стабильными, то в группе агалсидазы бета в пониженной дозе наблюдалось снижение СКФ, а в группе агалсидазы альфа – повышение медианного соотношения альбумин/креатинин. Кроме того, в группе снижения дозы и переключения отмечалось увеличение частоты болевых кризов и нарушений со стороны ЖКТ.

Таким образом, результаты исследований показали, что пациенты, получавшие стандартные дозы агалсидазы бета, имели относительно стабильный ход заболевания, но уменьшение дозы или переключение на агалсидазу альфа приводило к снижению уровня рСКФ и усилению симптомов, связанных с БФ. Впоследствии некоторые из этих пациентов вновь были переведены на агалсидазу бета (в полной дозе).

Об особенностях лабораторной диагностики БФ рассказала **сотрудник лаборатории медицинской генетики СМГЦ НДСБ «ОХМАТДЕТ», кандидат биологических наук Наталия Иосифовна Мыцик.**

Н.И. Мыцик отметила, что абсолютно специфичного теста на БФ не существует, поэтому диагностика БФ требует комплексного

* Препарат Фабразим® зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/10306/01/01. Наказ МОЗ №939 від 05.12.2014 р.
** Диагностику редких заболеваний, в том числе болезни Фабри, по методу сухого пятна крови (DBS) бесплатно предоставляет ООО «Санофи-Авентис Украина».

обследования с использованием всего доступного арсенала методов. Лабораторная диагностика БФ включает определение активности α-Gal A**, уровень накопления метаболитов GL-3 и lyso-GL-3, молекулярно-генетический анализ для выявления мутаций в гене GLA (Gal A. et al., 2011). У мужчин с классическим фенотипом БФ обычно наблюдается дефицит ферментативной активности (<10% от среднего референтного значения); с атипичным фенотипом при более легких формах – остаточная ферментативная активность, не превышающая нижнего значения референтного интервала. У женщин, независимо от фенотипа, активность α-Gal A может быть как пониженной, так и нормальной, поэтому данный показатель малоинформативен. У обоих полов активность α-Gal A не коррелирует с тяжестью клинических проявлений БФ.

Уровень GL-3 в моче у мужчин с классическим фенотипом БФ повышен и является хорошим биомаркером, прежде всего, при нефрологической манифестации БФ. Однако при кардиальных формах БФ у мужчин и женщин, независимо от фенотипа, уровень GL-3 в моче может находиться в пределах нормы. У большинства пациентов обоих полов с БФ информативен уровень lyso-GL-3 в плазме (у мужчин в 5-10 раз выше, чем у женщин), однако он не коррелирует с тяжестью клинических проявлений БФ. Показатели GL-3 и lyso-GL-3 не могут быть использованы для прогноза течения БФ, однако позволяют проводить индивидуальный мониторинг прогрессирования БФ или эффекта лечения.

Докладчик подытожила, что у мужчин лабораторная диагностика БФ должна начинаться с определения активности α-Gal A. При ее значениях >10% от среднего показателя референтного интервала проводят изучение мутаций в гене GLA. У женщин целесообразно сразу выполнять данный анализ.

Заведующая Центром орфанных заболеваний НДСБ «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины, кандидат медицинских наук Наталия Александровна Пичкур представила участникам конференции проект клинических рекомендаций по лечению БФ, разработанный ведущими отечественными специалистами.

Н.А. Пичкур отметила, что Проект клинических рекомендаций по лечению БФ (далее – Проект) размещен на сайте Государственного экспертного центра МЗ Украины для общественного обсуждения (URL: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/KN/obg/2018_10_25_KN_Fabri.pdf).

Проект содержит:

- подробные характеристики клинических проявлений классической БФ с указанием типичного возраста появления;
- варианты БФ в зависимости от наличия фенотипических признаков (классический, неклассический, VUS, носительство);
- клинические особенности БФ в зависимости от пола;
- манифестацию БФ в разных возрастных группах (наиболее частые симптомы);
- критерии диагноза БФ.

Долгосрочное ведение взрослых пациентов с БФ должно включать своевременное назначение ФЗТ, регулярную оценку прогрессирования заболевания и применение надлежащих средств вспомогательной терапии междисциплинарной группой врачей для облегчения контроля орган-специфических осложнений.

В Украине зарегистрированы два лекарственных средства для проведения ФЗТ у лиц с БФ: агалсидаза альфа и агалсидаза бета. Рекомендации относительно инициации ФЗТ у детей и взрослых в Проекте соответствуют приведенным выше (Hopkin R.J. et al., 2016; Ortiz A. et al., 2018).

Позитивному решению о начале ФЗТ способствует наличие органоспецифических критериев: кардиальных (гипертрофия сердца, нарушения сердечного ритма); неврологических (поражение белого вещества мозга, транзиторная ишемическая атака/инсульт, потеря слуха); ренальных (микроальбуминурия или протеинурия, хроническая болезнь почек стадии 2, 3а); нейропатической боли; симптомов со стороны ЖКТ.

В Проекте приведены противопоказания к инициации ФЗТ:

- относительные: беременность, лактация;
- абсолютные: прогнозируемая продолжительность жизни не более одного года; заболевания или сопутствующие состояния, при которых ФЗТ вряд ли повысит качество жизни, и состояния, при которых риск терапии выше пользы; постоянное тяжелое нейрокогнитивное нарушение; наличие антител IgE против агалсидазы.

В Проекте предложены варианты поддерживающей/симптоматической терапии и профилактических мероприятий, с которыми следует сочетать ФЗТ при наличии осложнений со стороны почек, сердца, ЖКТ, органов зрения и слуха, кожи, неврологических и других нарушений, связанных с БФ. Н.А. Пичкур отметила важность мониторинга осложнений со стороны внутренних органов у взрослых пациентов с БФ. В Проекте рекомендованы обследования и график мониторинга для различных органов и систем, в том числе, для оценки влияния ФЗТ.

Докладчик подчеркнула, что клиническая вариабельность БФ требует индивидуального подхода к лечению больных с учетом генотипа, пола, семейного анамнеза, фенотипа и степени тяжести специфических клинических симптомов у конкретного пациента.

***

По состоянию на 01.10.2018 г. в электронную базу украинского Центра орфанных заболеваний внесено 13 пациентов с БФ: 3 ребенка и 10 взрослых. Шесть из них получают ФЗТ, которая проводится препаратом агалсидаза бета (Фабразим®*), в том числе 4 пациента – за счет гуманитарной программы Sanofi Genzyme.

Подготовила ***Татьяна Ткаченко***

** Препарат Фабразим® зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/10306/01/01. Наказ МОЗ №939 від 05.12.2014 р.*

Фермент-заместительная терапия при болезни Фабри: новые данные по эффективности разных дозировок

В ходе проспективного обсервационного исследования 112 пациентов (43 из них женского пола), которые были стабильными на агалсидазе бета по 1,0 мг/кг К2Н в течение не менее 12 месяцев, в нерандомизированном порядке разделили на три группы и проводили наблюдение в течение 53 (диапазон 38-57) месяцев:

- группа стандартного дозирования: 37 пациентов продолжали получать агалсидазу бета в дозировке 1,0 мг/кг/К2Н;
- переходная группа: 38 больных получали пониженную дозу агалсидазы бета и впоследствии переходили на агалсидазу альфа в дозе 0,2 мг/кг/К2Н или сразу же переходили на агалсидазу альфа по 0,2 мг/кг/К2Н и оставались на агалсидазе альфа в дозе 0,2 мг/кг/К2Н;
- группа повторного перехода: 37 пациентов снова переходили на агалсидазу бета в дозировке 1,0 мг/кг/К2Н после того, как получали агалсидазу альфа по 0,2 мг/кг/К2Н в течение не менее 12 месяцев.

Функция почек

У пациентов из группы повторного перехода на агалсидазу бета в дозировке 1,0 мг/кг/К2Н наблюдалось снижение значений расчетной СКФ (рСКФ) (p<0,05) (рис. 1). Ежегодное снижение значений рСКФ от периода последующего наблюдения 1 (ППН-1) до периода последующего наблюдения 2 (ППН-2) составило 4,6 мл/мин/1,73 м² в переходной группе по сравнению с 2,2 мл/мин/1,73 м² – повторного перехода. В группе стандартного дозирования значения рСКФ оставались стабильными в течение всего ППН.

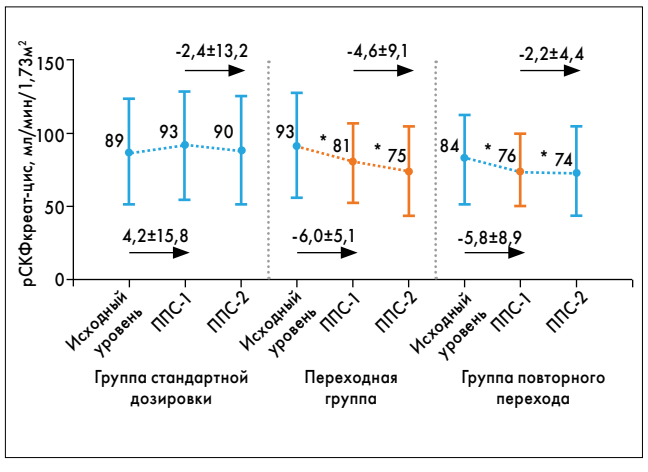


Рис. 1. Значения рСКФ у пациентов различных групп, которые получали агалсидазу альфа и агалсидазу бета

*Примечания: Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение (СО); * p < 0,05.*

Оранжевые линии: пациенты, которые получали агалсидазу альфа в дозе 0,2 мг/кг/К2Н в течение как минимум 12 месяцев. Голубые линии: пациенты, которые получали агалсидазу бета в дозе 1,0 мг/кг/К2Н в течение как минимум 12 месяцев.

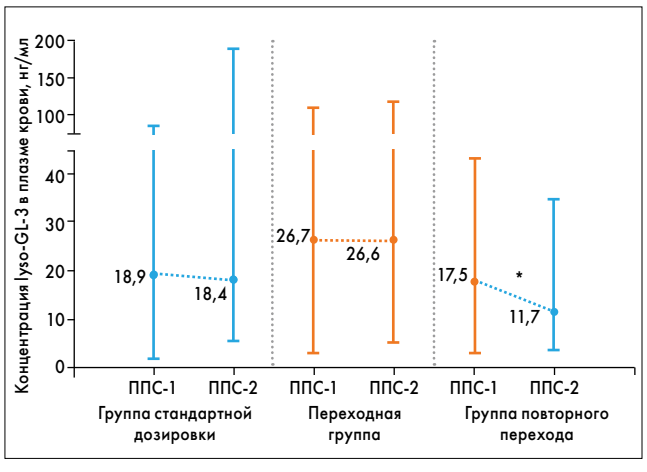


Рис. 2. Уровни lysoGL3 у пациентов различных групп, которые получали агалсидазу альфа и агалсидазу бета

*Примечания: Значения представлены как медианы (квартили); * p < 0,05. Исходные значения Lyso GL-3 были неизвестны для всех участников исследования.*

Оранжевые линии: пациенты, которые получали агалсидазу альфа в дозе 0,2 мг/кг/К2Н в течение как минимум 12 месяцев. Голубые линии: пациенты, которые получали агалсидазу бета в дозе 1,0 мг/кг/К2Н в течение как минимум 12 месяцев.

Гастроинтестинальные симптомы

Повторный переход на агалсидазу бета в дозировке 1,0 мг/кг/К2Н приводил к значительному снижению частоты случаев диареи (p<0,05). У пациентов из переходной группы чаще сообщалось о диарее во время первого долгосрочного ППН (p<0,05). В группе регулярных доз симптомы со стороны СКФ оставались стабильными в течение всего ППН.

Уровни глоботриаозилсфингозина

В группе повторного перехода на агалсидазу бета по 1,0 мг/кг/К2Н отмечалось значительное снижение уровней глоботриаозилсфингозина (lyso-GL-3) (p<0,05) (рис. 2). Уровни lyso-GL-3 оставались стабильными между ППН-1 и ППН-2 в группе стандартного дозирования и переходной группе. У пациентов из переходной группы имели место высокие значения lyso-GL-3 во время ППН-1 (p<0,05 по сравнению с таковыми стандартного дозирования и повторного перехода).

Безопасность

Повторный переход на агалсидазу бета в дозировке 1,0 мг/кг/К2Н хорошо переносился и не приводил к клинически значимым инфузионным побочным реакциям. У троих (8%) пациентов в группе повторного перехода наблюдались незначительные инфузионные явления (незначительное повышение температуры тела и чрезмерная утомляемость).

Функціональна діагностика: звертаємося до підручника. Фібриляція і тріпотіння передсердь

Редакція медичної газети «Здоров'я України», тематичного номера «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» продовжує знайомити наших читачів із ґрунтовним і детальним підручником «Функціональна діагностика» за редакцією доктора медичних наук, професора О.Й. Жарінова, доктора медичних наук, професора Ю.А. Іваніва та кандидата медичних наук, доцента В.О. Куця. Пропонуємо вашій увазі розділ «Фібриляція і тріпотіння передсердь».

Серед тахіаритмій у сучасному світі фібриляція (ФП) і тріпотіння передсердь (ТП) трапляються найчастіше. Ці порушення ритму серця пов'язані з небезпекою двох основних ускладнень: системних тромбоемболій, а також «тахікардіоміопатії», при якій на тлі високої частоти серцевих скорочень (ЧСС) виникають дисфункція міокарда і серцева недостатність. Поширеність ФП у загальній популяції становить 0,4-1%; вона збільшується в розвинених країнах у міру старіння популяції та досягає 8% після 80 років. Середній вік осіб із ФП становить 75 років, а вік приблизно 70% хворих знаходиться в діапазоні від 65 до 85 років (Kirchof P. та співавт., 2016). За поширеністю серед тахіаритмій ТП поступається лише ФП, причому не менш ніж у третині випадків ТП поєднується із ФП.

Передумовами для виникнення ФП і ТП є збільшення маси та фіброзування міокарда передсердь унаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії, кардіоміопатій, вад серця, тиреотоксикозу та інших патологій. Ці зміни призводять до уповільнення поширення хвилі деполяризації по передсердях і формування передумов для повторного входу збудження. Частота збудження передсердь в обох випадках (зазвичай 220-350 за хвилину при ТП, понад 350-400 – при ФП) суттєво вища, ніж кількість імпульсів, які можуть бути проведені через АВ-з'єднання. Електрокардіографічна (ЕКГ) діагностика власне ФП переважно нескладна. А от ТП потрібно диференціювати від інших видів суправентрикулярних тахікардій. ЕКГ-особливості можуть мати значущий вплив на вибір тактики ведення пацієнтів із ФП і ТП.

Визначення та електрофізіологічні механізми

У рекомендаціях Американської колегії кардіологів Американської асоціації серця та Європейського товариства кардіологів (ACC/AHA/ESC) ФП визначають як «суправентрикулярну тахіаритмію, яка характеризується некоординованою активацією передсердь із погіршенням внаслідок цього їх механічної функції» (Fuster V. та співавт., 2006). Формування пароксизмальної ФП часто пов'язане із джерелами патологічного автоматизму, звичайно локалізованими в легеневих венах. Під час епізоду ФП у передсердях утворюються множинні кола зворотної циркуляції збудження – мікроріентрі, які постійно змінюють свою форму та розміри, «мандруючи» по передсердях. Для того щоб аритмія стала стійкою, необхідна наявність критичної маси тканини, здатної одночасно утримувати необхідну кількість кіл повторного входу збудження. Анатомічним субстратом персистентної та постійної ФП найчастіше є неоднорідність міокарда передсердь, коли ділянки здорового міокарда чергуються з вогнищами фіброзу. Різниця електрофізіологічних властивостей, що закономірно виникає внаслідок цього, сприяє персистенції аритмії.

Термін «тріпотіння передсердь» використовується для описання різних за локалізацією і патофізіологією аритмій, які формуються за механізмом макроріентрі в передсердях. При істмус-залежному (типовому) ТП кільце повторного входу збудження розташоване у правому передсерді та обов'язково проходить через кавотрикуспідальний перешийок («істмус»), розташований між трикуспідальним клапаном (спереду) і нижньою порожнистою веною та *crista terminalis* (ззаду). Переважно кільце локалізується в нижньому відділі правого передсердя, навколо трикуспідального клапана. Причому рух імпульсу по кільцю може відбуватися проти або (рідше) за годинниковою стрілкою, якщо дивитися на серце з боку його верхівки. Саме істмус є основною потенційною мішенню для катетерного лікування ТП (Ардашев А.В., 2010).

Істмус-незалежне (атипове) ТП також виникає за механізмом макроріентрі але локалізується поза перешийком, переважно в ділянці рубця, який сформувався спонтанно, після хірургічного або катетерного втручання. Циркуляція імпульсу може відбуватися за годинниковою стрілкою, через верхню частинку *crista terminalis* або в лівому передсерді. У частини пацієнтів ТП спричинене множинними, нечітко визначеними кільцями. За частотою передсердних хвиль і ЕКГ-характеристиками цей варіант ТП може нагадувати передсердну тахікардію, джерелом якої є легеневі вени та що зумовлено маленьким кільцем повторного входу збудження.

ФП і ТП тісно пов'язані між собою. Механізми формування обох аритмій мають спільні риси, і в багатьох пацієнтів вони співіснують. Обидві аритмії характеризуються прогресивним перебігом, що зумовлено змінами структури (дилатація), електричних властивостей (зменшення тривалості рефрактерних періодів), а також фіброзуванням передсердь. Більше того, процеси ремоделювання, викликані однією аритмією, можуть призводити до прогресування іншої. Приблизно в 15% пацієнтів із ФП, лікованих антиаритмічними засобами класу 1с або аміодароном, виникає ТП. З огляду на це, було розроблено «гібридну» стратегію ведення хворих із використанням антиаритмічних засобів для профілактики ФП і катетерної абляції для усунення ТП. З іншого боку, приблизно в 50% пацієнтів з «ізольованим» ТП протягом 5 років виникає ФП. Причому таке прогресування не залежить від адекватного лікування ТП (Дзяк Г.В., Жарінов О.Й., 2011; January C.T. та співавт., 2014).

Електрокардіографічна діагностика ФП

Основним критерієм діагностики ФП є реєстрація на ЕКГ замість стійких зубців Р – частих осциляцій або фібриляторних хвиль f, змінних за розмірами, формою, часом виникнення і асоційованих із нерегулярною та нерідко надто частою відповіддю шлуночків (рис. 1).

Рис. 1. ФП, тахісистолічна форма

Хвилі f краще візуалізуються у правих грудних (V1-V2) і нижніх (II, III і aVF) відведеннях. Обов'язковою умовою діагностики ФП є стійкість епізоду аритмії, тривалість якого перевищує 30 с (Kirchof P. та співавт., 2016). При меншій тривалості епізоду коректніше говорити про нестійкий пароксизм передсердної тахіаритмії.

ЕКГ-характеристики можуть мати вагомий вплив на тактику ведення хворих із ФП. Саме ЕКГ-особливості дають підстави для систематизації ФП за частотою фібриляторних хвиль і шлуночкових скорочень. Зокрема, за частотою хвиль f розрізняють великохвильову (350-450 за хвилину), середньохвильову (450-550) і дрібнохвильову (понад 550) ФП. Амплітуда хвиль f при великохвильовій ФП зазвичай більш ніж 1 мм. Великохвильова ФП найхарактерніша для пацієнтів молодого і середнього віку з мітральною вадою серця, а дрібнохвильова – для осіб старших вікових груп з ІХС, дифузним кардіосклерозом і тривалим анамнезом ФП. Інколи на короткому проміжку ЕКГ можна спостерігати трансформацію великохвильової ФП у ТП і навпаки. За даними багатьох досліджень, дрібнохвильова ФП асоціюється з меншою імовірністю відновлення та збереження синусового ритму порівняно з великохвильовою ФП (Surawicz B., Knilans T.K., 2001).

Частота шлуночкових скорочень у хворих із ФП залежить від електрофізіологічних властивостей АВ-вузла, вагусного і симпатичного тонусу, наявності або відсутності додаткових провідних шляхів, а також впливу препаратів. З огляду на це розрізняють тахі- (частота скорочень шлуночків – 90 і більше за хвилину), нормо- (60-89) і брадисистолічну (менш ніж 60) форми ФП. Такий поділ по суті переносить на ФП порогові рівні ЧСС у пацієнтів із синусовим ритмом. Утім ЧСС в осіб із ФП переважно дещо вища, ніж при синусовому ритмі. Адже збільшення ЧСС – це механізм компенсації, який дозволяє підтримувати серцевий викид за умов деякого зниження ударного об'єму при втраті повноцінної систоли передсердь. Із позицій доказової медицини цільові рівні частоти шлуночкових скорочень у пацієнтів із ФП дотепер чітко не встановлені. У європейських рекомендаціях 2016 р. визначено лише початкову мету лікування – зниження ЧСС менш ніж 110 за хвилину, за умови уникнення брадикардії (Kirchof P. та співавт., 2016).

Інколи при ФП ритм шлуночків залишається регулярним, наприклад, за наявності повної АВ-блокади (синдром Фредеріка) (рис. 2), або періодично регулярним (інтермітивний синдром Фредеріка) внаслідок ураження провідної системи серця або на тлі медикаментозної терапії (застосування серцевих глікозидів, β-адреноблокаторів та/або недигідропіридинових антагоністів кальцію). Виникнення ФП у пацієнтів зі стійкою синусовою брадикардією або синусовими паузами можна розглядати як етап еволюції синдрому слабкості синусового вузла.

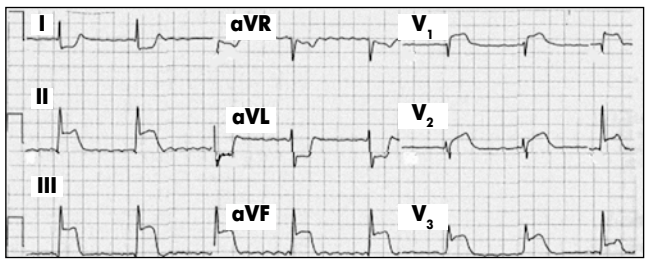


Рис. 2. ЕКГ-ознаки циркулярного передньозаднього інфаркту міокарда, гостра стадія: ФП, повна АВ-блокада, пасивний ритм АВ-вузла (синдром Фредеріка)

Важливим аспектом ЕКГ-діагностики і диференціальної діагностики ФП є оцінка поширених комплексів QRS. Зміни графіки шлуночкових комплексів у пацієнтів із ФП можуть бути зумовлені фоновою блокадою однієї з ніжок пучка Гіса (рис. 3). При тахізалежній аберації внутрішньошлуночкового проведення імпульсів в осіб із ФП блокада однієї з ніжок пучка Гіса (найчастіше – правої) спостерігається на тлі виразної тахісистолії і зникає після зниження частоти шлуночкових скорочень. При цьому, на відміну від шлуночкової тахікардії, під час епізоду тахіаритмії з широкими комплексами QRS зберігається характерна для ФП нерегулярність ритму шлуночків (Surawicz B., Knilans T.K., 2001).

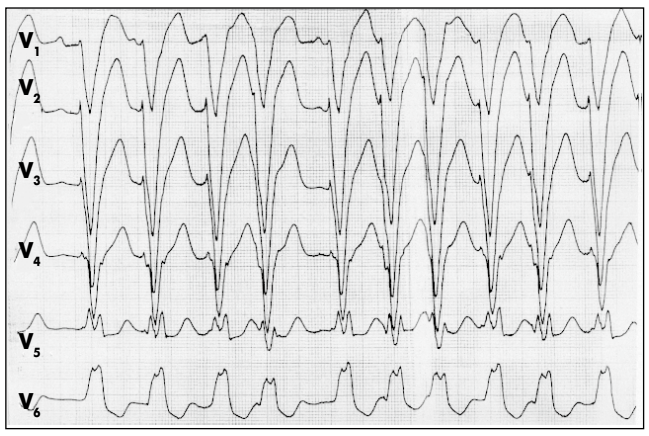


Рис. 3. ФП, тахісистолічна форма: повна блокада лівої ніжки пучка Гіса

Важливе значення для ведення хворих має також диференціальна діагностика передчасних шлуночкових комплексів і аберантного проведення на тлі ФП. Фіксований інтервал зчеплення свідчить на користь шлуночкової ектопії. Водночас при феномені Ашмана аберація внутрішньошлуночкового проведення імпульсів може формуватися після закінчення «короткого» серцевого циклу, який є наступним після «довгого» інтервалу RR. Довша (псевдокомпенсаторна) пауза після широкого комплексу QRS є аргументом на користь його шлуночкового походження, оскільки ретроградне проникнення передчасного шлуночкового комплексу в АВ-вузол спричиняє певну затримку антероградного проведення передсердних імпульсів із формуванням відповідної паузи. При цьому поліморфізм шлуночкових комплексів, особливо якщо він маніфестується неповною (рідко – повною) блокадою правої ніжки пучка Гіса різної виразності, є переконливим критерієм аберації (рис. 4). Утім інколи причиною такого поліморфізму є поява «зливних» комплексів із різним ступенем «злиття» передсердних і шлуночкових ектопічних імпульсів.

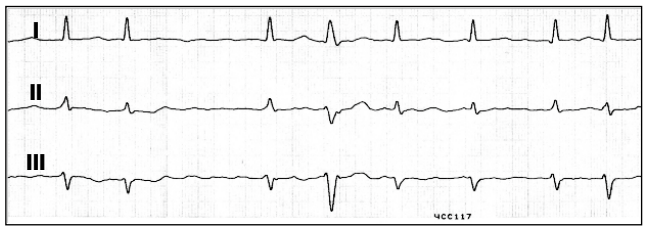


Рис. 4. ФП, аберація внутрішньошлуночкової провідності (феномен Ашмана)

Нерегулярна стійка тахікардія з поширеними поліморфними комплексами QRS і високою ЧСС (понад 200-250 імпульсів за хвилину) дозволяє припускати ФП із проведенням імпульсів до шлуночків через додатковий шлях (рис. 5).

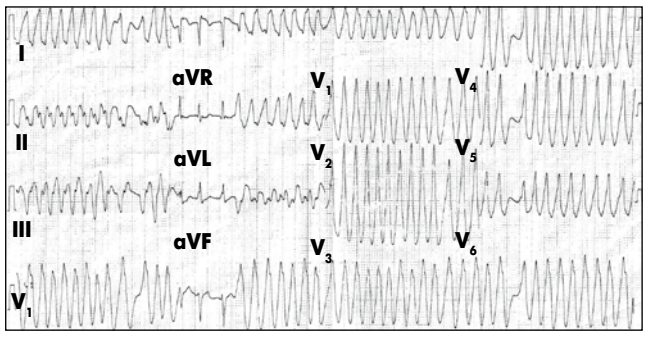


Рис. 5. ФП у пацієнта віком 24 роки із синдромом Вольфа – Паркінсона – Уайта: частота скорочень шлуночків – близько 300 за хвилину

Оцінка ЕКГ має важливе значення не лише для встановлення діагнозу ФП, а й для уточнення інших аспектів, які можуть вплинути на лікувальну тактику. Реєстрація ЕКГ і, за необхідності, її моніторинг дають змогу з'ясувати клінічну форму ФП. Крім того, реєстрація звичайної ЕКГ у 12 відведеннях дозволяє уточнити наявність гіпертрофії та дилатації шлуночків серця, рубцевих змін міокарда, преекзитації, блокад ніжок, асоційованих порушень ритму (наприклад, шлуночкової екстрасистолії, суправентрикулярних тахікардій) та провідності, ятрогенних змін ЕКГ. Для оцінки стану передсердь і ризику рецидиву ФП важливе значення можуть мати зміни графіки зубця Р після відновлення синусового ритму.

ЕКГ-діагностика і диференціальна діагностика ТП

На відміну від ФП, ТП характеризується «пилкоподібною» картиною ЕКГ, що відображає більш організовану електричну активність передсердь (рис. 6). Хвилі тріпотіння F реєструються з частотою 220-350 за хвилину і найкраще візуалізуються у відведеннях II, III, aVF і V1. При типовому ТП (1-го типу) з рухом імпульсу по кільцю проти годинникової стрілки хвилі F негативні у відведеннях II, III і aVF, лівих грудних відведеннях і позитивні у відведенні V1 (див. рис. 6). При «зворотній типовій» формі ТП хвилі F позитивні у відведеннях II, III і aVF, негативні у відведенні V1, а також у лівих грудних відведеннях.

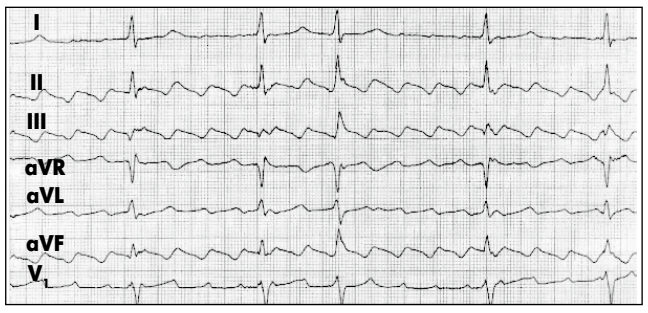


Рис. 6. Типове (1-го типу) ТП із нерегулярним проведенням імпульсів до шлуночків

Особливість ТП 2-го типу – можливість спонтанної трансформації у великохвильову ФП і навпаки (рис. 7). ТП 2-го типу характеризується хвилеподібною морфологією передсердних зубців із частотою 340 і більше за хвилину (Жарінов О.Й. та співавт., 2010).

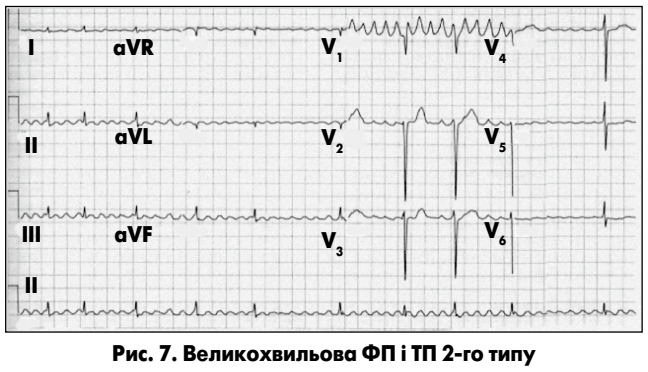


Рис. 7. Великохвильова ФП і ТП 2-го типу

Термін «типове» ТП (1-го типу) тотожний поняттю «істмус-залежного» ТП. Водночас «атипове» ТП не у всіх випадках відповідає характеристикам ТП 2-го типу. У частини пацієнтів з атиповими формами ТП спостерігається більш повільна активація передсердь. Кількість хвиль тріпотіння у цих випадках менш ніж 300 і нерідко – до 250 за хвилину (рис. 8).

З огляду на це, атипове ТП часто потрібно диференціювати від ектопічних передсердних тахікардій. Наголосимо, що на тлі застосування антиаритмічних препаратів у пацієнтів із ТП частота передсердних хвиль може виходити за межі звичайного діапазону і досягати 200 або навіть 180 і менше за хвилину. Надчаста стимуляція передсердь дозволяє в більшості осіб із типовим ТП відновити синусовий ритм. Утім найефективнішим засобом лікування пацієнтів із типовим ТП є радіочастотна катетерна

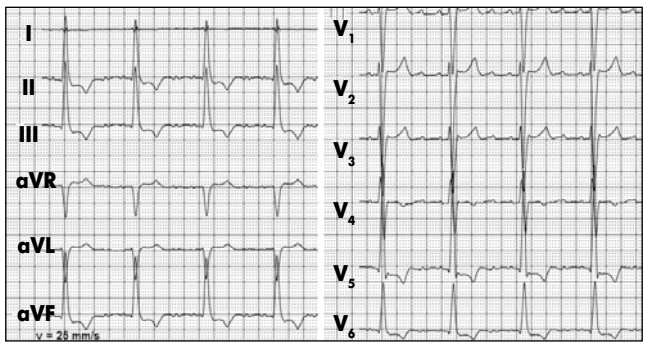


Рис. 8. Атипове (лівопередсердне) ТП із регулярним проведенням 4:1; частота хвиль F – орієнтовно 260 за хвилину, частота шлуночкових скорочень – близько 65 за хвилину

абляція. При цьому ТП 2-го типу переважно неможливо припинити за допомогою кардіостимуляції, а катетерна абляція менш ефективна, ніж при типовому ТП.

Залежно від стану АВ-проведення імпульсів, розрізняють правильну або асоційовану (з регулярним ритмом шлуночків) і неправильну або неасоційовану форми ТП. За наявності проведення 2:1, 4:1 або при виразніших порушеннях АВ-провідності зв'язок між хвилями тріпотіння і комплексами QRS може бути стійким, а ритм шлуночків – регулярним. Частота скорочень шлуночків у пацієнтів із ТП залежить від стану АВ-провідності й переважно не перевищує 150-160 за хвилину. Особливо часто ТП поєднується з АВ-проведенням 2:1, внаслідок чого ритм шлуночків є регулярним, і ця АВ-блокада розцінюється як фізіологічна (зумовлена тахікардією). У цьому разі частота скорочень шлуночків переважно становить близько 150 за хвилину, що потребує здійснення диференціальної діагностики з іншими суправентрикулярними, особливо передсердними, тахікардіями (рис. 9).

Рис. 9. ТП із проведенням 2:1; частота ритму шлуночків – 136 за хвилину

Водночас при АВ-проведенні 4:1 частота ритму шлуночків є нормальною, а гемодинаміка – стабільною, і тому ТП інколи виявляють лише при випадковій реєстрації ЕКГ (рис. 10).

Рис. 10. ТП із проведенням 4:1; частота ритму шлуночків – 62 за хвилину

Переважно цю ситуацію спостерігають у пацієнтів похилого і старечого віку, схильних до виникнення і прогресування порушень АВ-провідності. Інколи наявна ТП із проведенням 1:1. У цьому разі ТП є гемодинамічно значущим і може спричиняти напади синкопе. Типова ситуація, яка може сприяти проведенню імпульсів 1:1, – застосування блокаторів натрієвих каналів (наприклад, при призначенні хінідину, новокаїнаміду або етацизину) при ТП або тахісистолічній формі ФП без попереднього сповільнення частоти скорочень шлуночків шляхом використання блокаторів АВ-провідності. Збільшення ефективного рефрактерного періоду передсердь супроводжується зниженням частоти передсердних хвиль, а одночасне поліпшення АВ-провідності веде до формування ТП із проведенням 2:1 або 1:1. Інша небезпечна для життя причина проведення імпульсів 1:1 – поєднання ТП із синдромом Вольфа – Паркінсона – Уайта.

Особливо небезпечним для життя є виникнення ТП або ФП із проведенням імпульсів через пучок Кента. Оскільки тривалість рефрактерного періоду додаткового шляху може бути меншою за 200 мс, частота шлуночкового ритму нерідко сягає 300 і більше за хвилину (рис. 11).

Це, своєю чергою, може призвести до тріпотіння та фібриляції шлуночків. За дуже високої ЧСС ритм під час пароксизму буває абсолютно регулярним. Можливі пояснення цього феномена – активація шлуночків у момент закінчення рефрактерного періоду додаткового шляху або ТП із проведенням через додатковий шлях 1:1. Повторне приховане проведення імпульсів у додатковий шлях може спричинити появу пауз, достатніх для короткочасного відновлення функції АВ-вузла

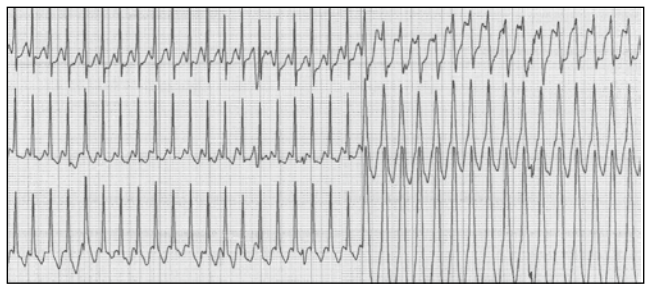


Рис. 11. ФП і ТП у поєднанні з синдромом Вольфа – Паркінсона – Уайта

та інтермітивного нормального АВ-проведення з вузькими комплексами QRS.

При неправильному ТП нерегулярність ритму шлуночків інколи характеризується певною закономірністю («регулярна нерегулярність»), що може бути зумовлено змінами АВ-провідності (наприклад, у разі проведення до шлуночків 3:2 із періодикою Венкебаха або з чергуванням проведення 4:1 і 2:1 (рис. 12).

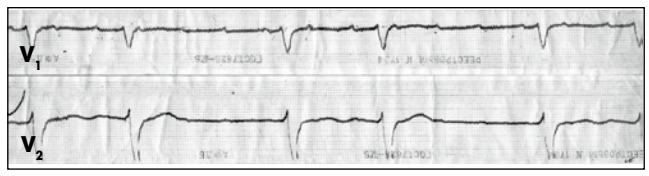


Рис. 12. ТП із проведенням 2:1 і 4:1

При незалежному від істмуса ТП морфологія передсердних хвиль залежить від локалізації їх джерела у передсердях. Наприклад, якщо ТП формується в лівому передсерді, хвилі тріпотіння спрямовані праворуч і є позитивними у правих грудних відведеннях.

Труднощі діагностики ТП можуть бути зумовлені тим, що хвилі тріпотіння нерідко приховані в зубцях Т. Загалом, підозра на ТП із проведенням 2:1 повинна завжди виникати при будь-якій регулярній суправентрикулярній тахікардії з частотою близько 150 за хвилину. Хвилі тріпотіння найкраще видно у відведенні V1, а також нижніх відведеннях. Інколи для «демаскування» хвиль тріпотіння корисно здійснити пробу із введенням аденозинтрифосфату або вагусну пробу (масаж каротидного синуса), які дозволяють на короткий період заблокувати проведення імпульсів через АВ-вузол. Крім кількості та графіки передсердних хвиль, важливим критерієм диференціальної діагностики ТП і передсердної тахікардії є також відсутність чи наявність ізолінії.

Проблеми диференціації ТП та ФП переважно виникають при неправильній інтерпретації активності передсердь у відведенні V1, коли тривалість передсердного циклу (FF) становить менш ніж 200 мс (в іншому разі ТП діагностувати легше). У цій ситуації потрібно використовувати такі критерії, характерні для ФП:

- активація передсердь не є організованою в інших грудних відведеннях;
- відповідь шлуночків нерегулярна;
- навіть у відведенні V1 немає стійкого зв'язку між передсердними хвилями і шлуночковими комплексами.

Таку форму ФП позначають як великохвильову (coarse, «грубу») ФП. Цікаво, що відведення V1 у цьому разі відображає відносно однорідну та регулярну активацію правого передсердя на тлі фібриляції лівого передсердя. Утім важливо пам'ятати, що ТП може бути наслідком застосування антиаритмічних засобів з метою усунення або профілактики нападів ФП. У такому випадку внаслідок коливань розмірів кільця ріентрі у передсердях графіка ЕКГ може змінюватися між ТП і ФП: ТП переходить у ФП і, навпаки, ФП ініціює ТП.

ТП значно частіше є резистентним до медикаментозного лікування, ніж ФП. При проведенні імпульсів до шлуночків 2:1 перебіг пароксизмів ТП відбувається з високою ЧСС (більшою, ніж при ФП) і нерідко поєднується з погіршенням показників гемодинаміки. Крім того, в пацієнтів із ТП завжди існує небезпека раптового збільшення кількості імпульсів, які проводяться до шлуночків. Таким чином, за низкою критеріїв ТП можна розглядати як потенційно більш небезпечну аритмію, ніж ФП. З іншого боку, порівняно з ФП ТП краще піддається радикальному (катетерному) лікуванню, яке в багатьох ситуаціях є методом вибору. Водночас шансів на медикаментозне відновлення синусового ритму більше при ФП, а не ТП. Підходи до профілактики тромботичних ускладнень у пацієнтів із ФП і ТП принципово не відрізняються.

Загалом, основними завданнями лікування ФП і ТП є контроль симптомів, часто зумовлених надто високою частотою скорочень шлуночків, відновлення та збереження синусового ритму, профілактика тромбоемболічних ускладнень. Вказані аспекти детально розглядаються на підставі даних доказової медицини в сучасних узгоджених рекомендаціях. Найбільш вагомими з позицій профілактики ускладнень ФП і ТП стали останнім часом зміни, що стосуються антитромботичної терапії та катетерного лікування. Але їх детальний розгляд виходить за межі тематики цього розділу.

БХФЗ bcpp

ЕПЛЕТОР

ДОВЕДЕНА БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ
ВИРОБНИЦТВО ЗА СТАНДАРТАМИ GMP

СЕЛЕКТИВНИЙ БЛОКАТОР МІНЕРАЛОКОРТИКОІДНИХ РЕЦЕПТОРІВ АЛЬДОСТЕРОНУ

ЗМЕНШЕННЯ РИЗИКУ УСКЛАДНЕНЬ ТА ЛЕТАЛЬНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРОЮ ТА ХРОНІЧНОЮ СН ПІСЛЯ ІМ

Коротка інформація* про лікарський засіб Еплетор. Склад: 1 таблетка містить 25 мг; 50 мг еплеренону. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Калійзберігаючі діуретики. Антагоністи альдостерону. **Код АТХ** C03D A04. **Фармакологічні властивості.** Еплеренон запобігає зв'язуванню альдостерону – ключового гормону ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. **Показання.** Доповнення до стандартного лікування із застосуванням β-блокаторів, у пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка ≤ 40 % та клінічними ознаками СН після ІМ. Доповнення до стандартної терапії у пацієнтів із СН II класу та фракцією викиду лівого шлуночка ≤ 30. **Протипоказання.** Підвищена чутливість, клінічно значуща гіперкаліємія. **Спосіб застосування:** 25 мг 1 раз на добу з подальшим титруванням дози протягом 4 тижнів до досягнення цільової дози 50 мг 1 раз на добу. **Побічні реакції:** пієлонефрит, еозинофілія, гіпотиреоз, гіперкаліємія, гіпонатріємія, дисліпідемія, безсоння, артеріальна гіпотензія, фібриляція передсердь, кашель, холецистит, м'язові спазми, порушення функції нирок. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23; (044) 497-71-40,www.bcpp.com.ua *Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування РП № UA/12623/01/01; UA/12623/01/02 від 08.12.2017 року. 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.

Неантиаритмічні препарати з антиаритмічними властивостями

Фібриляція передсердь (ФП) є найчастішою аритмією. Станом на 2010 р. її поширеність у загальній популяції становила 20,9 млн у чоловіків і 12,6 млн серед жінок, причому з вищими показниками захворюваності у розвинених країнах (Chugh S.S. et al., 2014; Colilla S. et al., 2013). Доведено, що кожен четвертий мешканець Європи або США має високий ризик виникнення ФП у середньому віці (Heeringa J. et al., 2006; Lloyd-Jones D.M. et al., 2004; Go A.S. et al., 2001). Тенденція до зростання частоти даного патологічного стану чітко корелює з віком та супутніми хворобами (Chugh S.S. et al., 2014).

Проблемі ФП із коморбідними патологіями серцево-судинної системи, а саме менеджменту таких хворих було присвячено доповідь **керівника експертного консультативно-діагностичного лікувального центру життєзагрозливих та рідкісних аритмій ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, професора, доктора медичних наук Олега Сергійовича Сичова** на науково-практичній конференції «День аритмології на Львівщині». Лектор детально зупинився, зокрема, на лікарських засобах, які призначаються для терапії основного захворювання і при цьому мають антиаритмічні властивості.

Як свідчать результати вітчизняного дослідження (Срібна О.В., 2007), ізольовано ФП (міокардіофіброз) зустрічається рідко – орієнтовно у 10% пацієнтів (рис. 1). Решта випадків патології поєднується з іншими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). Найчастіше це ішемічна хвороба серця (ІХС) – 21,3%, артеріальна гіпертензія (АГ) – 19,7% та їхнє поєднання – 44,3%.

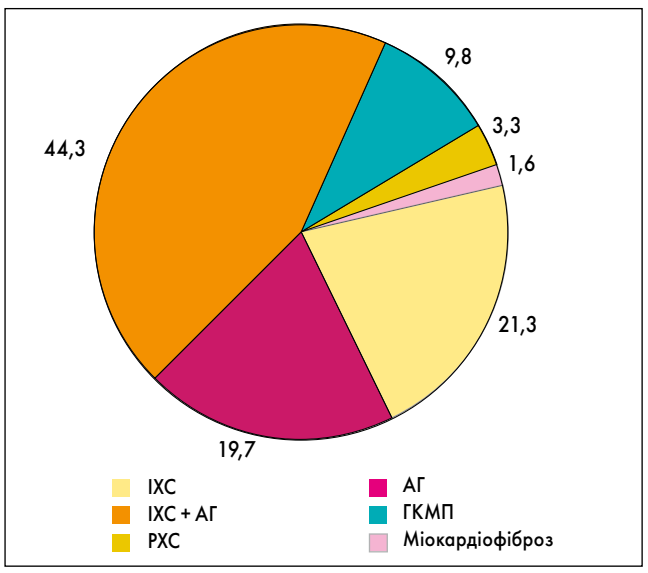


Рис. 1. Характеристика пацієнтів із ФП за даними популяційного дослідження (%)
Примітки: РХС – ревматична хвороба серця, ГКМП – гіпертонічна кардіоміопатія.

«Саме тому, – зазначив Олег Сергійович, – ми повинні звернути неабияку увагу на неантиаритмічні препарати, що мають антиаримічні ефекти». В цьому контексті професор озвучив деякі аспекти європейських рекомендацій із лікування хворих на ФП (Kirchhof P. et al., 2016), розроблені Європейським товариством кардіологів спільно з Європейською асоціацією кардіоторакальних хірургів (ESC/EACTS), а саме:

- призначення інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) та β-блокаторів слід розглядати для профілактики ФП, що вперше виникла у пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) і зниженою фракцією викиду (ФВ) (*клас рекомендацій IIa, рівень доказовості A*);
- призначення іАПФ та БРА потрібно розглядати для профілактики ФП, що вперше виникла у пацієнтів із АГ, особливо з гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ) (*клас рекомендацій IIa, рівень доказовості B*);
- попереднє лікування іАПФ чи БРА може бути розглянуте у пацієнтів із рецидивом ФП, що отримують терапію антиаритмічними препаратами, а також хворих, яким проводять електричну кардіоверсію (*клас рекомендацій IIb, рівень доказовості B*).

Доповідач зауважив, що пацієнтам за відсутності чи із незначними основними захворюваннями серця призначення іАПФ чи БРА для вторинної профілактики пароксизмальної ФП не рекомендоване, оскільки шкоди для організму в даному разі буде значно більше, аніж користі.

ФП на тлі АГ

Перше, на що звернув увагу слухачів професор Сичов, – цільовий рівень артеріального тиску (АТ). Адже слід пам'ятати, що коли йдеться про АГ із пароксизмами ФП – необхідно втримати АТ не вищий ніж 130/90 мм рт. ст. Також варто зважати на рівень пульсового тиску, що має бути менший за 50 мм рт. ст. (рекомендації ESC та Європейського товариства з вивчення артеріальної гіпертензії [ESH], 2018).

Якщо на тлі АГ спостерігається ФП, лікування потрібно починати відразу із двокомпонентної фіксованої терапії, основу якої має складати блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) (ESC/ESH, 2018).

Проте як часто потрібно спостерігати за такими хворими? Яким повинен бути протокол обстеження? Які критерії успішності лікування?

У хворих на АГ гіпертрофія ЛШ є патогенетичною основою розвитку ФП, що зумовлює доцільність динамічного спостереження за величиною індексу маси міокарда ЛШ та розміром лівого передсердя. Навіть якщо у пацієнта досягнуто цільових показників АТ, але відмічається дилатація лівого передсердя чи збільшений індекс маси міокарда ЛШ, очевидно, лікування підібране не зовсім вірно. У цьому разі необхідно розглянути можливість призначення фіксованої потрійної комбінації антигіпертензивних препаратів (блокатор РААС + БКК + тіазидний/тіазидоподібний діуретик) (ESC/ESH, 2018).

У контексті неантиаритмічних препаратів, що чинять позитивний вплив при порушеннях ритму, привертають увагу сартани. Це клас препаратів із виразним кардіопротективним ефектом щодо регресу гіпертрофії ЛШ та попередження ФП.

ФП на тлі ІХС

У цій частині лекції доповідач звернув увагу на препарат другої лінії для усунення нападів стенокардії – блокатор натрієвих каналів ринолазин (ESC/EACTS, 2013).

Було проведено метааналіз 8 рандомізованих досліджень (Gong M. et al., 2017), в якому вивчали не лише антиішемічні властивості ринолазину, але також його вплив на аритмію. Результати показали, що при додаванні ринолазину до аміодарону порівняно з одним лише аміодароном термін відновлення синусового ритму скорочувався приблизно на 10 годин; збільшувалася вірогідність успішної кардіоверсії на 23%; на третину зменшувався відсоток порушень ритму, зокрема пароксизмів ФП під час та після кардіохірургічних втручань.

Але потрібно пам'ятати, що, за винятком аміодарону, ринолазин протипоказано комбінувати з антиаритмічними засобами класів IA та III!

Статини – ще одна група препаратів, яку широко застосовують у кардіології та розробляли не для відновлення ритму. Проте із досвідом використання з'ясувалося, що ці лікарські засоби позитивно впливають і на серцевий ритм.

Було проведено метааналіз 19 досліджень, де вивчали вплив статинів на перебіг ФП (*Current Medical Research and Opinion*, 2007). Механізм дії цих препаратів при аритміях повязують із наступними чинниками:

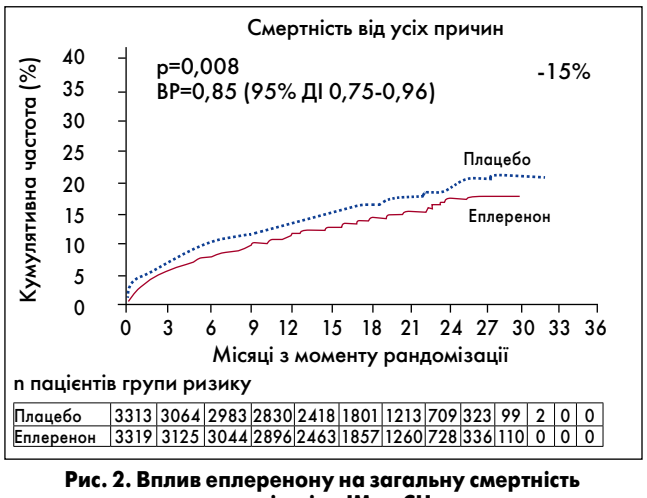


Рис. 2. Вплив еплеренону на загальну смертність у пацієнтів з ІМ та СН
Примітки: ВР – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал.

- стабілізація бляшки у хворих на ІХС;
- сприятлива дія на ендотелій;
- протизапальний ефект;
- вплив на проникність мембран за рахунок фосфоліпідів.

Крім того, у доповіді Олег Сергійович нагадав слухачам про кардіопротекторний вплив глюконату калію та магнію. Так, за даними дослідження ARIS (Shechter M. et al., 2006) було показано, що частота розвитку ІХС підвищується при зниженні рівня магнію у крові.

Глюконати магнію та калію мають протекторний вплив на мітохондрії та сприяють покращанню їхньої роботи при гіпоксії. Це пов'язано із наявністю власне глюконової кислоти, аспарагінати магнію та калію такої дії не чинять (Hagan R.D. et al., 1982). Глюконат магнію проявляє значно вагоміший протекторний ефект на міокард при ішемії, ніж сульфат магнію, що корелює зі здатністю глюконату зв'язувати вільні радикали (Mak I.T. et al., 2000; Murthi S.B. et al., 2003).

Ще одна проблема, до якої звернувся професор Сичов, – ендотеліальна дисфункція. Адже цей патогенетичний механізм відіграє значну роль у розвитку ішемії міокарда за рахунок:

- вазоконстрикції;
- тромбозу;
- ремоделювання судин;
- активації тромбоцитів та лейкоцитів.

Отже, корекція цього патологічного процесу є важливим елементом терапії. Комбінація мельдонію та γ-бутиробетаїну сприяє зменшенню проявів та глибини ішемії міокарда, а також чинить позитивну дію щодо аритмічних проявів. У хворих, які були на антиаритмічній терапії, на тлі прийому вказаної комбінації знижувалася частота надшлуночкових і шлуночкових екстрасистол (Сичов О.С, Романова О.М., 2018).

За словами лектора, не варто забувати також про покращання енергозабезпечення міокарда за рахунок комбінації двох амінокислот: L-карнітину та L-аргініну. В цьому «тандемі» L-карнітин є біологічно активним компонентом, а L-аргінін, своєю чергою, впливає на утворення оксиду азоту, що є судинорозширювальним фактором та нейромедіатором. Таким чином, взаємодія цих двох амінокислот потенціює кардіопротекторну дію, а також запобігає розвитку порушень ритму серця.

ФП та СН

Відповідно до рекомендацій ESC із гострої та хронічної СН (Ponikowski P. et al., 2016), фармакологічні методи лікування, показані пацієнтам із симптомною (клас II-IV за NYHA) СН зі зниженою ФВ, включають β-блокатори, іАПФ, БРА, а також антагоністи рецепторів мінералокортикоїдних гормонів.

Крім того, Олег Сергійович зупинився на препараті еплеренон (Еплетор). Механізм дії цього лікарського засобу полягає у запобіганні зв'язування альдостерону – ключового гормону ренін-ангіотензинової системи, з мінералокортикоїдними рецепторами.

Еплеренон увійшов у клінічну практику після того, як було завершене випробування EPHESUS (Pitt et al., 2003) (рис. 2). Це багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження мало на меті вивчення потенційної користі блокади рецепторів до альдостерону в осіб із гострим інфарктом міокарда (ІМ) за допомогою еплеренону. Всього у 674 центрах 37 країн до спостереження було включено 6642 хворих: груп еплеренону (n=3319) і плацебо (n=3313). Результати дослідження показали, що тривале лікування еплереноном у дозі від 12,5 до 50 мг/добу під контролем рівня калію, розпочате в перші 3-14 діб від розвитку ІМ у хворих із низькою ФВ ЛШ (<40%) додатково до стандартного лікування (аспірин, β-блокатори, іАПФ), виявилося ефективним щодо зниження смертності від усіх причин і запобігання серцево-судинних ускладнень.

На завершення професор Олег Сергійович Сичов відмітив, що ФП залишається важливою проблемою як у світі, так і в Україні. Багато питань ще не вирішено. Це підкреслює необхідність виконання наявних узгоджених рекомендацій, настанов, протоколів та продовження наукових досліджень.

Підготувала ***Наталія Нечипорук***

Початок на стор. 14

Комп'ютерна томографія

Комп'ютерна томографія (КТ) характеризується відмінною роздільною здатністю і високою контрастністю, а отже, є однією з найкращих методик для оцінки та характеристики кристалічних артропатій [41]. Проте КТ малоінформативна при гострому нападі подагри, оскільки не дозволяє візалізувати запалення, синовіт, тендиніт та остеїт; утім значення КТ важко переоцінити в діагностиці хронічної подагри. Цей метод здатний краще виявляти ерозії, ніж магнітно-резонансна томографія (МРТ) або РГ [51]. Ерозії описують як чітко визначені, літичні ураження кісток зі склеротичними нависаючими краями – симптом «пробійника» [52]. КТ порівняно з УЗД або МРТ здатна точніше диференціювати тофусні маси, оскільки середній показник за шкалою ослаблення рентгенівського випромінювання Хаунсфілда для депозитів КМУН досить стабільний та істотно відрізняється від такого для депозитів кристалів кальцію, причому незалежно від кальцифікації тофуса. Тофуси у м'яких тканинах – внутрішньосуглобові, а також внутрішньокісткові, з'являються у вигляді м'якотканинних мас з ослабленням сигналу, що полегшує їх розрізнення з іншими ураженнями м'яких тканин [52]. КТ корисна для відстеження динаміки хвороби та відповіді на терапію, але має недолік у вигляді радіаційного опромінення.

Двоенергетична комп'ютерна томографія

Як і КТ, двоенергетична комп'ютерна томографія (ДЕКТ) може виявляти пошкодження, але не диференціює запалення. ДЕКТ перевершує всі інші доступні варіанти візуалізації у своїй здатності ідентифікувати уратні депозити (рис. 5) [53]. Висока роздільна здатність ДЕКТ робить цей швидкий, неінвазивний метод дослідження першорядним у візуалізації КМУН, змін м'яких тканин і ранніх ерозій. Це, зокрема, істотно допомагає в диференціальному діагнозі з пігментним вілонодулярним синовітом, псоріатичним, септичним, ревматоїдним, кристал-індукованими артритами, що можуть мати подібні клінічні ознаки з подагрою [54]. ДЕКТ високоточна у виявленні кристалів КМУН у суглобах, сухожиллях, зв'язках та м'яких тканинах і може бути використаний для виявлення субклінічної подагри з високою специфічністю [52]. Однак ДЕКТ не візуалізує відкладення кристалів на поверхні хряща – особливість, яку на УЗД можна виявити як синдром «подвійного контура» [55]. Незначна щільність тофусів внаслідок менших концентрацій кристалів, їх невеликі розміри (менш ніж 2 мм) зумовлюють помилково-негативні результати при ДЕКТ [55]. Крім того, описують багато помилково-позитивних результатів наявності тофусів навколо нігтьового ложа, у шкірі, ділянках металевих артефактів та у тяжких стадіях ОА [56]. ДЕКТ не є широко доступною, що обмежує її застосування для клінічних і дослідницьких цілей, витрати на випробування вищі, ніж КТ, а також цей метод пов'язаний із радіаційним опроміненням.

Магнітно-резонансна томографія

На МРТ добре візуалізуються ознаки запалення, зміни синовіальної оболонки, наявність випоту, ерозії та набряк кісткового мозку (рис. 6). Описано користь МРТ під час диференціальної діагностики тофусу і новоутворення, інфекційних процесів, тунельних синдромів [57]. Крім того, цей метод може бути хорошим засобом контролю при проведенні УЗТ завдяки можливості оцінювати розміри і кількість тофусів у динаміці. Зображення

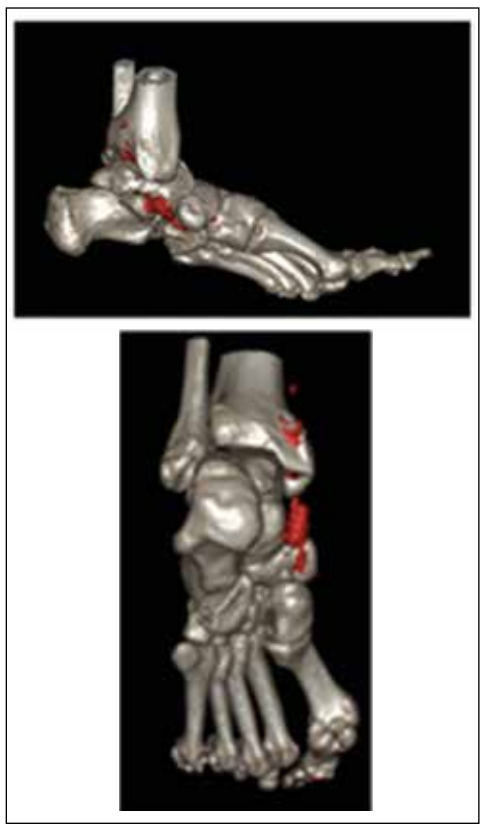


Рис. 5. ДЕКТ хворого з подагричним артритом, що демонструє два види депозитів КМУН (червоним кольором) у задньому великогомілковому сухожиллі
Адаптовано за Melzer R. et al., 2014

тофусів варіабельне: сигнал від них може бути гомо- або гетерогенним, а інтенсивність – як низькою, так і високою, що залежить від ступеня гідратації та кальцифікації тофусу. У Т1-режимі тофуси характеризуються, як правило, гетерогенною низькою інтенсивністю сигналу. В Т2-режимі сигнал низької інтенсивності відзначається у разі наявності великої кількості кальцію, фібрину і кристалів, а гіперінтенсивний, навпаки, властивий для гідратованих тофусів [58].

МРТ є корисним методом для оцінки наявності подагри з нетиповою локалізацією: при ураженнях хребта [59], сакроіліальних зчленуваннях [60], синдромі зап'ястного каналу [61], параспінальному абсцесі [62] або внутрішньочеревних депозитах КМУН [63]. Діагноз подагри у цих клінічних випадках був виставлений за допомогою МРТ.

Позитронно-емісійна томографія

Повідомлення про випадки діагностування подагри за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ/КТ) грунтуються на поглинанні суглобової та періартикулярної тканин ФДГ (18F-фтор-2-дезокси-D-глюкози). Є дані про поглинання ФДГ м'якими тканинами, що допомагає ідентифікувати тофуси. Це може бути корисним, коли подагра локалізується в нетипових місцях при проведенні складного диференціального діагнозу [64].

Основні досягнення у візуалізації подагри відбувалися протягом останнього десятиріччя. Незважаючи на це, на даний час невідомо, які ще додаткові методи візуалізації можуть надати валідні й дійсні результати для діагностики подагри. Гіпотезується необхідність наступного розвитку УЗД і ДЕКТ для вдосконалення поточної генерації глобальних результатів, пов'язаних із діагностикою подагри.

Лікування

Подагра позиціонується як достатньо зрозуміле і добре контрольоване ревматичне захворювання. Зниження рівня урикемії дозволяє розчиняти/редукувати депозити патогенних кристалів і стишувати прояви хвороби. На сьогодні для уникнення помилкових терапевтичних стратегій створено низку рекомендацій [65-67]. Найчастіше невдачі лікування зумовлені низькою прихильністю хворих до терапії [68], що підкреслює необхідність навчання пацієнта і лікаря.

Існують дослідження, які доводять, що нормалізація маси тіла (за допомогою дієти або хірургічним шляхом) ефективна для зниження рівня СК. Крім того, регулярна фізична активність може зменшити рівень смертності, пов'язаний із гіперурикемією. Доведено зв'язок між надлишковим споживанням м'яса й алкоголю та підвищенням ризику виникнення подагричної атаки, а також між вживанням молочних продуктів і зниженням рівня уратів (особливо кисломолочної продукції, низькокалорійних йогуртів) [69]. Проте дієта і модифікація способу життя не суттєво впливають на зниження рівня СК, їх слід розглядати здебільшого як заходи профілактики кардіоваскулярних ускладнень.

Із 2016 р. представлені оновлені рекомендації EULAR щодо терапії подагри [67]. Відповідно до цих рекомендацій, є два основних напрямки у лікуванні пацієнта з подагрою – купірування гострої подагричної атаки та корекція гіперурикемії.

Менеджмент загострень подагри

Препарати для усунення подагричної атаки включають колхіцин, НПЗП та глюкокортикоїди (ГК), які можна приймати сумісно у тяжких випадках. Ці медикаменти найбільш дієві при ранньому використанні (найдоцільніше у перші 24 год від початку нападу) (рис. 7). EULAR рекомендує навчати пацієнтів засадам надання собі першої медичної допомоги самостійно [67].

Колхіцин

При прийомі протягом 12 год після початку нападу 1,5 мг (1,0 мг, потім 0,5 мг/год та надалі по 0,5 мг тричі на день до зняття приступу) колхіцину виявилися настільки ж ефективними, як традиційні вищі дози [70]. У клінічній практиці цей препарат є набагато менш дієвим, якщо пацієнт починає його прийом пізніше ніж 12-24 год після початку гострого подагричного артриту. EULAR та Американський коледж ревматології (ACR) обмежили застосування колхіцину хворим, у яких вже пройшло 12 і 24 год після початку нападу. Практикуючим лікарям слід пам'ятати, що колхіцин має вузьке вікно терапевтичної токсичності й може бути дуже токсичним при неправильному використанні. Гастроінтестинальна непереносимість (діарея, нудота або блювання) зустрічаються доволі часто. Подальша токсичність включає нейтропенію і мультиорганну недостатність, які можуть бути фатальними. Нещодавно максимальну добову дозу було зменшено до 2 мг (у розділених дозах). Ниркова недостатність знижує екскрецію колхіцину. Дози повинні бути обмежені 0,5-0,6 мг/добу у пацієнтів із помірною нирковою недостатністю – ШКФ від 30 до 60 мл/хв і до 0,5-0,6 мг кожні два або три дні в осіб зі ШКФ від 15 до 30 мл/хв [71]. Колхіцин протипоказаний у пацієнтів із V стадією хронічної хвороби нирок (ХХН): ШКФ <15 мл/хв або діаліз. Дози також повинні бути знижені у хворих на печінкову недостатність, оскільки препарат переважно виводиться через печінково-біліарну систему. Інгібітори цитохрому Р450 3А4 або глікопротеїну Р підвищують концентрацію у плазмі й токсичність колхіцину. Дози колхіцину слід зменшувати до 0,3 мг кожні три дні у разі призначення циклоспорину, кетоконазолу, кларитроміцину, ретронавіру і 1,2 мг кожні три дні при використанні дилтіазему або верапрамілу [72].

Токсичний вплив на м'язи, включаючи рабдоміоліз, зустрічається при одночасному застосуванні колхіцину та статинів, особливо у пацієнтів із нирковою недостатністю [73].

Колхіцин відноситься до «найстаріших» ліків, що використовуються в терапії подагри. Протизапальний ефект зумовлений дезінтеграцією мікротубул нейтрофілів і пригніченням їхньої міграції, підпорядкованої хемотаксису. Однак, незважаючи на видимість повної розшифровки протизапального механізму дії колхіцину, з'являється велика кількість доказів мультифасетного

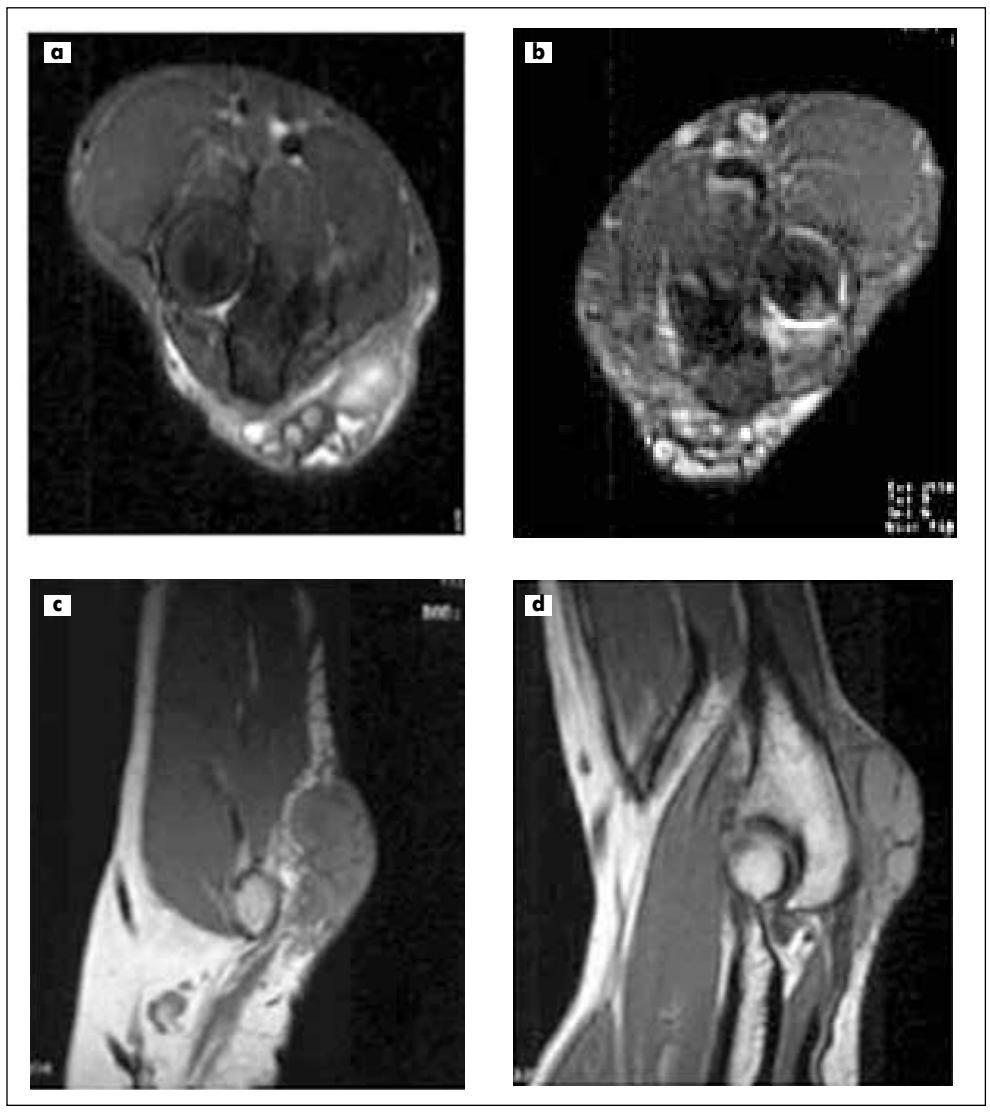


Рис. 6. МРТ лівого ліктьового суглоба: a, b – режим STIR, поперечні зрізи; c, d – режим SET1, сагітальні зрізи; в області ліктьового відростка візуалізується м'ягкотканний утвір – тофус (показаний білими стрілками) з чіткими межами і септальними перегородками без ознак набряку періфокальних м'яких тканин; кістково-суглобова система без змін (власне спостереження)

характеру його ефектів [76]. Колхіцин порушує розподіл молекул адгезії на поверхні нейтрофілів та ендотеліальних клітин, пригнічує взаємодії між лейкоцитами й ендотеліальними клітинами, втручаючись у процес трансміграції.

Більш того, біологічна дія колхіцину є дозозалежною. У мікромолярних концентраціях він пригнічує інфламасом-залежну активацію каспаз-1NALP3, вивільнення ІЛ-1β та експресію L-селектину на нейтрофілах. У наномолярних концентраціях колхіцин блокує вивільнення хемотаксичних факторів нейтрофільними лізосомами, адгезію нейтрофілів до ендотелію шляхом зменшення молекул адгезії на ендотеліальних клітинах, пригнічує виділення супероксидних аніонів нейтрофілами. У високій концентрації препарат впливає на експресію генів HUVEC (клітини ендотелію), які відіграють значну роль у запаленні й міграції нейтрофілів.

Нестероїдні протизапальні препарати

НПЗП, перш за все селективні ЦОГ-2, використовуються у максимальній дозволеній дозі сумісно з інгібіторами протонної помпи (ІПП). Незважаючи на відсутність плацебо-контрольованих досліджень, їхня ефективність дуже висока. Раннє призначення дозволяє зменшити дози та тривалість використання НПЗП.

Глюкокортикоїди

Оральний преднізолон у добовій дозі 30-35 мг/добу протягом 5-7 днів продемонстрував значну ефективність у знятті гострого нападу подагри [74]. Він рекомендований ACR і EULAR як потенційна терапія першої лінії при лікуванні подагричних нападів [66, 67]. В останніх рекомендаціях ACR рекомендується більш висока доза ГК: 0,5 мг/кг маси тіла впродовж 5-7 днів до зменшення проявів артриту з наступним поступовим зниженням дози до повної відміни. Незважаючи на відсутність рандомізованих клінічних випробувань, внутрішньосуглобові ін'єкції стероїдів дуже ефективні та рекомендовані як ACR, так і EULAR в управлінні моно- або поліартикулярними подагричними спалахами. Однак ГК можуть погіршити перебіг супутніх гіпертензії чи ЦД [75, 76] і зазвичай використовуються у пацієнтів із протипоказаннями або непереносимістю колхіцину (тобто хворим на ХХН).

Блокатори ІЛ-1

Головним індуктором розвитку гострого запалення у хворих на подагру є стимуляція кристалами СК синтезу ІЛ-1β, що опосередковується через систему Toll-подібних рецепторів, розташованих на поверхні моноцитів і мононуклеарних клітин синовіальної оболонки шляхом активації цитозольного білка NLRP3 (кріопірину). Своєю чергою, він активує каспазу-1, під дією якої й утворюється активна форма ІЛ-1β [76]. Крім того, саме гіперпродукція ІЛ-1β у хворих на подагру може бути причиною розвитку в місцях відкладення КМУН хронічного запалення і деструктивних процесів. Застосування інгібіторів ІЛ-1β при гострому нападі подагри є ефективнішим, ніж НПЗП і колхіцину, особливо у разі непереносимості останніх чи високого ризику ускладнень.

Серед блокаторів ІЛ-1 для лікування гострого подагричного артриту представлені анакінра (антагоніст рецепторів ІЛ-1, що інгібує активність як ІЛ-1α, так і ІЛ-1β), канакінумаб (анти-ІЛ-1β моноклональне антитіло), кінерет (анти-ІЛ-Ra), ринолацепт (анти-ІЛ-1 Trap).

Канакінумаб є високоспецифічним до ІЛ-1β, блокує рецептори до ІЛ-1. Його призначають, якщо НПЗП або колхіцин протипоказані, а також при толерантності до них. Застосування канакінумабу може мати пріоритетне значення для хворих на подагру в разі наявності у них ниркової недостатності, враховуючи, що корегувати дозу препарату в пацієнтів із порушеннями функції нирок не потрібно. Також перспективним видається використання канакінумабу у хворих на подагру з ризиком розвитку кардіоваскулярних подій, які є основною причиною смерті. Результати досліджень свідчать, що анакінра ефективна при знятті гострих нападів подагри, тоді як ринолацепт приводить до зменшення виразності болю та запалення у хворих на хронічну подагру. Канакінумаб виявився ефективним як при гострому, так і при хронічному подагричному артриті, знижуючи ризик рецидиву в міжнападний період [77]. Канакінумаб застосовують у дозі >50 мг/добу протягом 16 тижнів для запобігання атакам подагричного артриту [67].

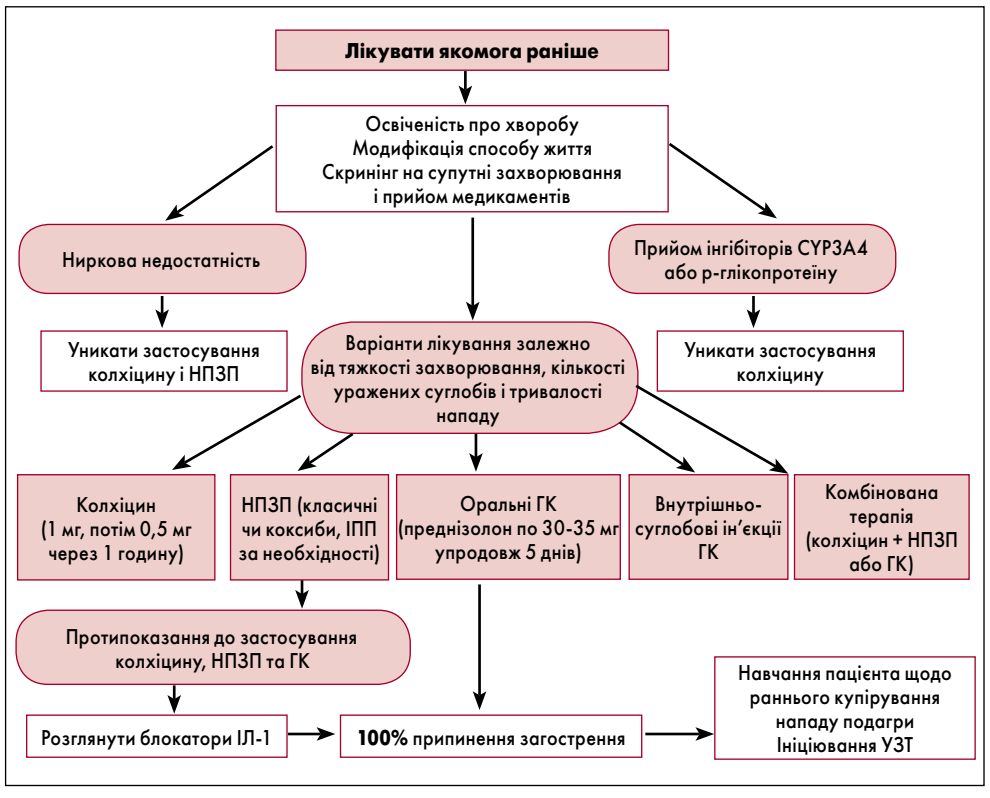


Рис. 7. Рекомендації EULAR щодо лікування загострень подагричного артриту в пацієнтів із подагрою

Адаптовано за Richette P. et al., 2016

Лікування хронічної подагри і профілактика спалахів

На відміну від лікування гострої подагри, препарати для якої використовуються періодично, запобігання рецидиву подагри потребує довготривалого й скрупульозного застосування УЗТ [76]. УЗТ повинна розглядатися та обговорюватися з кожним хворим зі встановленим діагнозом подагри після перших проявів захворювання. УЗТ показана всім пацієнтам із рецидивними нападами артриту (два і більше на рік), тофусами, уратною артропатією та/або каменями в нирках та коморбідними станами. Починати УЗТ слід відразу ж після встановлення діагнозу, особливо у пацієнтів молодого віку (до 40 років), при дуже високому сироватковому рівні СК (>8,0 мг/дл, або 480 мкмоль/л) та/або за наявності супутніх захворювань (ниркова недостатність, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність) [65-67]. Пацієнти з подагрою повинні отримати повну інформацію та бути повністю залученими до процесу прийняття рішень, що стосуються проведення УЗТ.

Мішені терапії

Для розчинення/редукції КМУН рівень СК слід знизити до значень, нижчих за її рівень сатурації. Як ACR, так і EULAR вказують на цільові показники СК: нижчі за 360 мкмоль/л (6 мг/дл) для всіх пацієнтів, що страждають на подагру, і нижчі за 300 мкмоль/л (5 мг/дл) у хворих на тяжку подагру (поліартикулярне ураження та наявність тофусів), щоб забезпечити швидше розчинення кристалів. Рівень СК у крові необхідно регулярно перевіряти [65-67]. Цей підхід нещодавно був оскаржений ACR, який рекомендував лікувати подагру для контролю симптомів, а не з метою отримання цільового рівня урикемії [78]. Проте численні клінічні та патофізіологічні дані свідчать про те, що досягнення урикемії нижче рівня насичення є найкращим і найнадійнішим способом боротьби з симптомами подагри у довгостроковій перспективі.

Освіта пацієнтів

Як наголошувалося вище, навчання пацієнтів є запорукою успіху управління подагрою, про що свідчить низка досліджень [79]. Лікар повинен надавати інформацію про патофізіологію хвороби, її зв'язок з урикемією, виліковний характер, урикемічні цілі, яких необхідно досягти, довічний характер УЗТ, раннє й швидке лікування раптових спалахів, механізми УЗТ-індукованих спалахів і способи їх запобігання. Навчання хворих потребує часу і часто має повторюватися, але це обов'язковий інструмент для досягнення успіху в довгостроковому менеджменті подагри.

Модифікація дієти та способу життя

Згідно з епідеміологічними дослідженнями щодо впливу способу життя на ризик розвитку подагри, EULAR та ACR рекомендують втрату ваги у пацієнтів з ожирінням; уникання вживання пива (зокрема безалкогольного), алкогольних і газованих солодких напоїв; обмеження м'яса та морепродуктів; підвищене споживання знежирених молочних продуктів разом; посилену фізичну активність [65-67]. Проте дуже обмежена кількість доказів підтверджують ефективність цих змін. Малі та короткострокові контрольовані дослідження показали, що молочні продукти зменшують гіперурикемію, а втрата ваги, пов'язана з помірним обмеженням калорій/вуглеводів, а також збільшенням пропорційного споживання білка та ненасичених жирів, асоціювалася зі сприятливим впливом на рівень уратів і ліпопротеїдів [80, 81].

Однак модифікація дієти виявляється менш ефективною, ніж УЗТ для боротьби з гіперурикемією. Водночас поєднання обох аспектів є успішним у лікуванні хронічної подагри. Крім того, зміна способу життя, вправи і найважливіше – втрата ваги є важливими моментами для контролю метаболічного синдрому та серцево-судинних захворювань, асоційованих із подагрою [82]. Показано, що модифікація дієти, спрямована на корекцію гіпертензії або метаболічного синдрому, знижує концентрацію СК у крові [83]. Цільовий рівень СК є ключовим компонентом лікування подагри, який при правильному виконанні у довгостроковій перспективі сприяє зникненню ознак захворювання [84].

Припинення прийому гіперурикемічних препаратів

Слід намагатися відмінити ліки, що підвищують урикемію. Це переважно відбувається при прийомі антигіпертензивних препаратів. Тіазидні та петлеві діуретики збільшують урикемію в середньому на 0,65 і 0,96 мг/дл відповідно при лікуванні понад трьох місяців середньотерапевтичними дозами [85]. Бета-блокатори та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) також асоціюються з підвищеним ризиком виникнення подагри і збільшенням урикемії [84]. Блокатори кальцієвих каналів і лозартан, навпаки, знижують рівень СК; спіронолактон, який призначають при серцевій недостатності, не впливає на цей показник [86].

Уратзнижувальна терапія

Загальні принципи УЗТ

Ініціація УЗТ пов'язана з підвищеним ризиком загострення подагри через мобілізацію кристалів. Коли вони починають розчинятися, депозити стають більш крихкими, і кристали можуть дифундувати в суглобовий простір і викликати запалення. Це необхідно пояснити пацієнту. Ризик загострень повинен бути знижений шляхом прогресуючого титрування УЗТ і призначення низьких доз (0,5-1 мг/добу) колхіцину або НПЗП як профілактику УЗТ-індукованих спалахів подагри у хворих без протипоказань до цих препаратів [85]. Профілактику зазвичай призначають протягом перших 6 місяців від початку УЗТ або довше при тофусній подагрі, при якій повне розчинення кристалічних відкладень займає більше часу. Цікаво, що довготривалий прийом низьких доз колхіцину має кардіопротективний ефект [76, 87]. Це є додатковою перевагою для пацієнтів із подагрою, що, як відомо, мають підвищений серцево-судинний ризик [86].

Рівень урикемії протягом життя повинен зберігатися нижче 360 мкмоль/л (6 мг/дл), щоб уникнути рецидиву депозиції кристалів і загострень. Концентрацію СК слід перевіряти кожні 6 місяців у довгостроковій перспективі, щоб заохочувати прихильність пацієнтів до УЗТ та уникати збільшення урикемії вище цільових рівнів внаслідок прийому нових ліків, дієтичних порушень або збільшення маси тіла. Недотримання довгострокової УЗТ є основною причиною невдач у курації осіб із подагрою. Цей недуг характеризується найгіршою прихильністю до лікування серед хронічних неінфекційних захворювань [88]. Ймовірно, це пов'язано з нерозумінням пацієнтами важливості запобігання спалахів хвороби, сприйняттям подагри як гострого захворювання, що потребує терапії тільки загострень. Тому освіта пацієнтів є ключовим фактором для підвищення успішності менеджменту подагри.

Рекомендації EULAR щодо лікування гіперурикемії у пацієнтів із подагрою схематично представлені на рисунку 8.

Алопуринол

Алопуринол є оральним інгібітором ксантиноксидази, який вперше був використаний у клінічній практиці в 60-х рр. минулого століття. Алопуринол є пурином, який швидко перетворюється на свій активний метаболіт оксипуринол ферментом ксантиноксидазою. Крім інгібування ксантиноксидази, оксипуринол пригнічує синтез пуринів через механізм, зумовлений ефектами ферментів ГГФТ і ФРПФС, та не спостерігається, коли концентрація цих ферментів недостатня [89]. Екскреція

Закінчення на наступній стор.

Початок на попередній стор.

оксипуринолу відбувається, головним чином, через нирки і скорочується при нирковій недостатності. Поліморфізм ABCG2 гена впливає на зменшення транспорту алопуринолу, внаслідок чого досягається менше зниження рівня СК у процесі лікування [90]. Оскільки оксипуринол має тривалий період напіввиведення, алопуринол можна призначати один раз на день. Ефективність зниження концентрації уратів залежить від дози алопуринолу, його рекомендовано пацієнтам із нормальною нирковою функцією як першу лінію терапії, починаючи з низьких доз (100 мг/добу) і збільшувати за необхідності на 100 мг кожні 2-4 тижні до отримання цільового сироваткового рівня СК. Якщо на початку застосування алопуринол при добовій дозі 300 мг у більш ніж 90-95% хворих на подагру сприяв досягненню цільових показників СК, сьогодні лише меншість пацієнтів, які приймали 300 мг/добу алопуринолу, досягають таргетної урикемії (<6 мг/дл) [91]. Це можна пояснити збільшенням наявності у хворих ожиріння і вищим початковим рівнем СК у сироватці крові. Максимальна затверджена доза алопуринолу становить 800 або 900 мг/добу в пацієнтів із нормальною функцією нирок [92]. Алопуринол та інші інгібітори ксантиноксидази не можна призначати сумісно з азатіоприном і 6-меркаптопурином, оскільки ксантиноксидаза бере участь у метаболізмі цих препаратів.

Алопуринол зазвичай добре переноситься. Дискомфорт у животі, нудота і діарея, гепатотоксичність або негативний вплив на кістковий мозок, гострий інтерстиціальний нефрит є рідкісними ранніми побічними ефектами, які можуть бути частиною синдрому гіперчутливості до алопуринолу. Гінекомастія і периферична нейропатія спостерігалися дуже рідко під час тривалого лікування алопуринолом [89]. Пацієнтів слід попередити про побічні ефекти з боку шкіри, що можуть розвиватися протягом 2-3 перших місяців лікування і потребують негайного припинення прийому алопуринолу. Це можуть бути доброякісні макулопапулярні висипання і небезпечні для життя тяжкі шкірні реакції, які нерідко мають форму гострої генералізованої екзантеми [93], токсичного епідермолізу / синдрому Стівенса – Джонсона. Фактори ризику шкірної токсичності включають початковий період використання алопуринолу (<3 місяці), жіночу стать, анамнез шкірної реакції на алопуринол, носійство HLA B-5801, високу початкову дозу і ниркову недостатність [94]. Відсутність титрування алопуринолу також асоціюється з тяжкою шкірною реакцією.

Обговорюється вплив функції нирок на дозу алопуринолу. ACR не слідує традиційним рекомендаціям щодо зниження максимальної дози алопуринолу відповідно до кліренсу креатиніну, але рекомендує збільшувати дозу до досягнення мети, без обмеження у хворих на ХХН [65, 66]. Причиною цього є те, що коригувати алопуринол за кліренсом креатиніну рідко дозволяє належний контроль урикемії в осіб із нирковою недостатністю [95]. EULAR рекомендує обмежувати дозу алопуринолу відповідно до кліренсу креатиніну та використовувати альтернативні препарати, якщо не вдається досягти цільових рівнів урикемії на монотерапії алопуринолом.

Фебуксостат

Фебуксостат – оральна форма УЗТ, непуриновий інгібітор ксантиноксидази, застосовується один раз на день, доступний у вигляді таблеток 80 і 120 мг. Доза 120 мг/добу – максимальна, схвалена у США і Європі відповідно. Фебуксостат 80 мг є потужнішим агентом УЗТ, аніж алопуринол 300 мг/добу [96, 97]. Через змішаний нирковий і печінковий метаболізм препарат можна призначати без зниження дози у пацієнтів із помірною нирковою і печінковою недостатністю. Нещодавні дослідження показали, що ефективність та безпека фебуксостату зберігаються у хворих, кліренс креатиніну в яких нижчий за 30 мл/хв [98]. Побічні ефекти включають рідкісні й ранні реакції гіперчутливості печінки або нирок, а також доброякісні висипання на шкірі, які мали місце у 5% пацієнтів під час третьої фази випробувань. Дуже рідко повідомлялося про серйозні шкірні реакції [99].

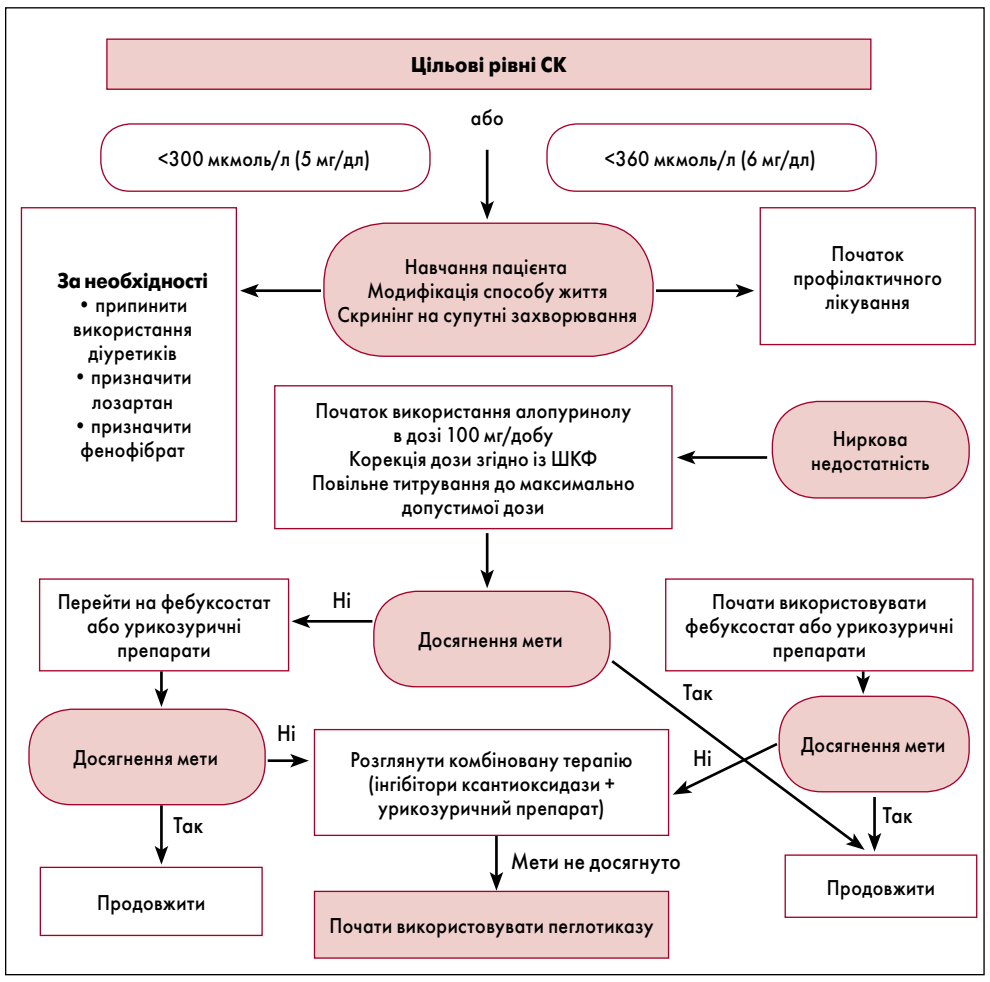


Рис. 8. Рекомендації EULAR щодо лікування гіперурикемії у пацієнтів із подагрою
Адаптовано за Richette P. et al., 2016

Фебуксостат, як і алопуринол, інгібує фермент ксантиноксидазу шляхом приєднання до молібден-птеринового центру, єдиного у всіх пуринів. Однак є ціла низка відмінностей цієї взаємодії. Так, алопуринол зв'язується тільки з редукованою формою ензиму, фебуксостат формує комплекс з обома формами ксантиноксидази – редукованою та оксидійованою. Переваги фебуксостату є унікальними у світлі того, що дві різні форми ферменту можуть обмінюватися іонами молібдену (механізм «пінг-понг») і, перетворюючись з однієї форми на іншу, «втікати» від дії алопуринолу. Фебуксостат практично повністю заповнює вузькі канали, що ведуть до молібденового центру, стійко пригнічуючи активність ферменту. Алопуринол є інгібітором механізму дії ензиму, тимчасово усуваючи його активність. Фебуксостат інгібує ксантиноксидазу шляхом утворення високоафінних міцних зв'язків із обома формами ензиму, алопуринол демонструє слабший зв'язок лише з однією формою ферменту. Інгібований алопуринолом фермент реактивується швидко ($T_{1/2}$=300 хв при 25 °C) під дією спонтанної реоксидації молібденового центру. Фебуксостат, навпаки, пригнічує ензим тривало через утворення вкрай стабільних зв'язків. Він практично не впливає на інші ферменти пуринового і піримідинового метаболізму, на відміну від алопуринолу, що дозволяє називати його селективним інгібітором ксантиноксидази [76].

ACR розглядає фебуксостат як першу лінію УЗТ [65,66], тоді як EULAR рекомендує цей препарат у пацієнтів із непереносимістю або рефрактерністю до алопуринолу. Титрування дози рекомендується для зменшення запальних спалахів, індукованих УЗТ, навіть якщо немає доказів того, що це покращує толерантність до фебуксостату [67].

Урикозуретики

Урикозуретики знижують рівень СК у крові за рахунок збільшення екскреції СК із сечею. Відтак при прийомі цих препаратів підвищується ризик розвитку уратних каменів. Коли урикемія знижується, урикозурія – також, і ризик каменеутворення зменшується. Урикозуретики не слід призначати як монотерапію пацієнтам з анамнезом сечокам'янної хвороби, прийом необхідно супроводжувати великою кількістю води; pH сечі варто тримати вище 6,0 для зниження концентрації СК та профілактики літіазу [100].

За винятком лезинураду, урикозуретики можна застосовувати самостійно; але наразі вони найчастіше використовуються у комбінації з інгібіторами ксантиноксидази, коли за допомогою урикозодепресантів не вдається досягти цільових показників урикемії. Пробенецид був першим і дуже популярним препаратом УЗТ. У міру доступності алопуринолу, пробенецид відійшов у тінь, його прийом потребує розділення доз, високого споживання рідини і контролю pH сечі. Сьогодні пробенецид залишається однією з терапевтичних можливостей у пацієнтів з непереносимістю або рефрактерністю до алопуринолу та фебуксостату [101]. Початкова доза препарату становить 250 мг двічі на добу із щотижневим підвищенням дози до 1 г два рази на день. Вищі дози мають токсичний вплив на центральну нервову систему.

Сульфінпіразон є менш поширеним урикозуретиком, його зазвичай призначають двічі на день у загальній добовій дозі 200-400 мг. Побічні ефекти включають симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, шкірні висипання, порушення агрегації тромбоцитів і рідко токсичний вплив на кістковий мозок. Бензбромарон є потужним урикозуричним препаратом, який застосовують у дозі 100-200 мг/добу [85]. Після повідомлень про значну гепатотоксичність препарат заборонений в Європі, але використовується в Азії.

Лезинурад – новий селективний інгібітор URAT1, який нещодавно був схвалений у дозі 200 мг/добу в США та Європі як додаткова терапія до інгібіторів ксантиноксидази [102, 103]. Цей препарат має подвійний механізм дії – урикозуричний і урикоздепресивний. Препарат блокує URAT1-транспортер органічних аніонів, сприяючи виведенню СК з організму. При його прийомі спостерігається тимчасове підвищення креатиніну в сироватці крові, що потребує моніторингу функції нирок.

Фенофібрат, аторвастатин і лозартан є неліцензованими урикозуриками, які можна використовувати для лікування коморбідних станів подагри або у поєднанні з інгібіторами ксантиноксидази [104].

Уратоксидази

Расбуриказа – рекомбінантна уратоксидаза, фермент, що перетворює СК на нетоксичний алантоїн. Расбуриказа схвалена для запобігання та лікування синдрому лізису пухлини у пацієнтів, які отримують хіміотерапію із приводу лейкозів та лімфом. Про її неліцензійне застосування повідомлялося при тофусній подагрі [105].

Пеглотиказа – пегільована уриказа, яка каталізує окислення СК на алантоїн, схвалена у США та Європі для лікування тяжкої тофусної подагри, рефрактерної до оральної УЗТ. Пеглотиказу рекомендовано до застосування пацієнтам із кристал-верифікованою тяжкою, хронічною тофусною подагрою і низькою якістю життя, у яких цільові сироваткові рівні СК не можуть бути досягнуті при використанні будь-яких інших препаратів у максимальній дозі (зокрема комбінацій). Препарат вводять внутрішньовенно по 8 мг кожні два тижні [105]. Водночас пеглотиказа має несприятливий профіль безпеки: приблизно у половини пацієнтів розвиваються антитіла. Це призводить до втрати відповіді до лікування і підвищеного ризику серйозних інфузійних реакцій, що потребує особливих умов використання – у стаціонарі з досвідченим персоналом. Рекомендується вимірювати урикемію протягом 24 год перед кожною запланованою реінфузією і припинити прийом препарату, якщо вона не зменшилася. Пеглотиказу не слід комбінувати з іншими представниками цієї групи [106]. Призначення пеглотикази дозволяє досягти цільового рівня СК у 42% пацієнтів, але широке застосування обмежене через часті алергічні реакції та високу вартість [107].

Висновки та перспективи

Зрозуміти патогенез подагри, а отже, і керувати нею, стало викликом майстерності лікарів за всю історії медицини. Успіхи в цій галузі, які набули форми постійного прогресу, нещодавно досягли гігантського прориву. Ми глибше розуміємо патогенез захворювання, можемо покладатися на більш складні діагностичні заходи, і, найголовніше, маємо у своєму розпорядженні ширший спектр терапевтичних стратегій для вирішення цієї проблеми.

Подагра вважалася заклятим ворогом довголіття. Цей похмурий світогляд ілюструється лордом Байроном (1788-1824) у роздумах про старість: «Вони люб'язно залишають нас, хоч і не зовсім самих; але в добрій компанії – подагра або камінь». Але наразі ми маємо право на більш оптимістичний погляд завдяки сучасній науці. Наступні дослідження, ймовірно, сприятимуть розв'язанню таких питань:

1. Інтенсивна робота в геноміці та протеоміці допоможе розібратися у схильності до захворювань та побічних ефектів від лікарських засобів. Це наближає потенційні терапевтичні прориви.
2. Дослідження можливої ролі мікробіома в патогенезі подагри паралельно його метаболічним аналогам.
3. Спроби стандартизувати міжнародні медичні підходи щодо подагри.
4. Підвищений акцент на освіті пацієнта.

Список літератури, що включає 107 пунктів, знаходиться у редакції.

Серцеві аритмії при ішемічній хворобі серця

До вашої уваги представлено короткий огляд національних клінічних рекомендацій щодо ведення пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та серцевими аритміями, створених Шотландською міжуніверситетською мережею з розробки клінічних керівництв (SIGN). Розглянуто методи, спрямовані на запобігання раптовій серцевій смерті (РСС) внаслідок аритмій. Крім того, наведено деякі етіологічні чинники, фактори ризику (ФР) та сучасні напрями ведення осіб з аритміями, асоційованими із зупинкою серця, гострим коронарним синдромом (ГКС), хронічною ІХС, дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ).

Аритмії, асоційовані з зупинкою серця

ІХС є причиною приблизно 70% випадків РСС, що є первинним результатом як для пацієнтів без розпізнаної заздалегідь ІХС, так і для тих, у кого ІХС діагностовано. Причому в обох випадках вона пов'язана з однаковими ФР, такими як цукровий діабет (ЦД), гіпертензія і гіпертрофія ЛШ, гіперліпідемія, дієтичні фактори, надмірне вживання алкоголю, гіподинамія та куріння.

Зусилля, спрямовані на запобігання РСС, мають включати:

- корекцію ФР в осіб, які мають високий ризик розвитку ІХС;
- заходи щодо зміцнення здоров'я та заохочення до фізичної активності середньої інтенсивності у загальній популяції.

Аритмії, асоційовані з ГКС

Фібриляція передсердь

Нові випадки фібриляції передсердь (ФП) трапляються у 7-10% осіб із ГКС, які отримували тромболітичну терапію. У більшості цих пацієнтів синусовий ритм буде підтримуватися на момент виписки незалежно від курсу лікування. При ГКС ФП зустрічається частіше в осіб старшого віку, хворих зі значними порушеннями гемодинаміки за класифікацією Кілліпа та з дисфункцію ЛШ. ФП є незалежним фактором ризику смерті та підвищеного ризику розвитку інсульту.

Рецидиви ФП спостерігаються орієнтовно у 20% пацієнтів. Не з'ясовано, чи доцільно використовувати профілактичну антиаритмічну терапію пацієнтам із ГКС, у яких після перенесеного ФП відновився синусовий ритм.

Антиаритмічна фармакотерапія/кардіоверсія

Нині накопичено певні докази щодо користі застосування аміодарону у пацієнтів із ФП внаслідок ГКС. У рандомізованому дослідженні було показано, що ефективність аміодарону для відновлення синусового ритму є порівнянною з ефективністю дигоксину.

Безпека препаратів класу Іс та їхня ефективність для лікування ФП у пацієнтів із ГКС потребують перевірки у масштабних випробуваннях.

Було показано, що флекаїнід асоціювався з підвищеною смертністю в осіб із частими шлуночковими екстрасистоліями та дисфункцією ЛШ унаслідок ГКС. Ефективність пропафенону в контексті лікування ГКС не досліджували.

Брадикардія

Не виявлено публікацій щодо рандомізованих випробувань, присвячених порівнянню різних стратегій ведення пацієнтів із порушеннями провідності внаслідок ГКС. Усі рекомендації базуються на попередніх консенсусних настановах та експертних висновках щодо досліджень серії випадків, деякі з них було описано до рутинного використання реперфузії.

Синусова брадикардія (<40 уд./хв) зустрічається приблизно у 28% пацієнтів із ГКС під час або відразу після первинного черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ). Якщо вона є безсимптомною і переноситься без порушень гемодинаміки, потреби в лікуванні немає. У разі симптоматичної брадикардії зазвичай ефективне застосування атропіну, а також припинення прийому препаратів, що уповільнюють серцевий ритм. Атріовентрикулярна блокада високого ступеня зустрічається у 5-10% хворих на ГКС з елевацією сегмента ST; у пацієнтів із кардіогенним шоком – частіше.

Пацієнтам із симптоматичною брадикардією / порушенням провідності слід припинити терапію, яка провокує брадикардію (наприклад, прийом β-блокаторів, дигоксину, верапамілу).

Шлуночкові аритмії

Стійкі шлуночкові аритмії – шлуночкова тахікардія та/або шлуночкова фібриляція – зустрічаються у 20% осіб із ГКС. У госпіталізованих пацієнтів із ГКС з елевацією сегмента ST найпоширенішою стійкою шлуночковою аритмією є первинна шлуночкова фібриляція, яка виникає у 3-5% випадків протягом перших декількох годин після початку інфаркту (у 75% із них упродовж першої години).

Рання (<48 годин) постінфарктна первинна шлуночкова фібриляція пов'язана з підвищеною внутрішньолікарняною смертністю. Але пацієнти, які вижили, на момент виписки зі стаціонара мають результат, аналогічний такому у хворих без первинної шлуночкової фібриляції.

Профілактика вентрикулярних аритмій і раптової смерті

Хоча накопичено чимало даних про переваги препаратів стосовно виживаності після ГКС, первинним результатом є зазвичай загальна смертність, а вторинним – РСС, або ж застосовується субаналіз. Головні докази щодо користі від лікування накопичено для стратегій, які сприяють зниженню загальної смертності, частково за рахунок зменшення раптової смерті, а саме для реперфузії, терапії β-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та статинами.

Вплив **антиаритмічних препаратів** (аміодарон, лідокаїн) на загальну смертність незначний. Проте доведено, що вони сприяють значному зниженню смертності, спричиненої аритміями, у пацієнтів із ГКС.

Немає чітких доказів того, що збільшення застосування **жирних кислот омега-3** запропоноване як захисний елемент. Але споживання жирної риби у вигляді дієтичної добавки зменшує ризик серцево-судинних захворювань. У метааналізі, де вивчали вплив жирних кислот омега-3 на профілактику ГКС у пацієнтів з ІХС, переваги спостерігалися лише у тих, які отримували субоптимальне медичне лікування. Поточні дієтичні рекомендації передбачають споживання 140 г порції риби двічі на тиждень.

Чітких доказів на користь того, що збільшення споживання жирів омега-3 (які вважаються захисними елементами при споживанні жирної риби) у вигляді харчових добавок сприяє зменшенню ризику серцево-судинних захворювань, немає. Метааналіз результатів рандомізованих клінічних випробувань, у яких вивчали вплив жирних кислот омега-3 на профілактику РСС в осіб із ССЗ, показав переваги лише для пацієнтів, які отримували субоптимальне лікування.

Також наявні певні дані щодо використання **антагоністів альдостеронових рецепторів** у таких пацієнтів. Результати дослідження EPHESUS (Pitt et al., 2003) за участю пацієнтів із гострим ІМ, дисфункцією ЛШ (фракція викиду [ФВ] ≤40%) та серцевою недостатністю (СН) або ЦД показали, що антагоніст альдостеронових рецепторів еплеренон сприяє відносному зниженню раптової смерті на 21%, загальної смертності – на 15% порівняно із плацебо. Разом із цим, серед хворих, що приймали еплеренон, спостерігалося певне зростання частоти серйозної гіперкаліємії: вміст калію у сироватці крові >6,0 ммоль/л (5,5 проти 3,9% у групі плацебо).

Таким чином, пацієнти, які нещодавно перенесли ІМ та демонструють ФВ ЛШ ≤40% або страждають на ЦД і мають клінічні ознаки СН, повинні отримувати еплеренон, якщо у них немає протипоказань через наявність ниркової недостатності (хронічна хвороба нирок, стадія ≥4-5) та/або підвищеної сироваткової концентрації калію >5,0 ммоль/л.

Профілактика шлуночкових аритмій і раптової смерті

У всіх пацієнтів із ГКС з елевацією сегмента ST слід оцінити функцію ЛШ для стратифікації ризику принаймні за шість тижнів після гострої події. Неінвазивна оцінка вірогідності розвитку шлуночкових аритмій поза функцією ЛШ може бути розглянуто, але не рекомендовано. Інвазивні електрофізіологічні дослідження не рекомендуються у плановому порядку хворим після ГКС.

Аритмії, пов'язані з хронічною ІХС та дисфункцією ЛШ

Миготлива аритмія

ФП характеризується відсутністю узгодженої електричної активності передсердь. Це призводить до втрати скоординованої передсердної контракції та нерегулярних шлуночкових реакцій, опосередкованих атріовентрикулярною вузловою (АВ) провідністю. У таких пацієнтів це зумовлює стаз крові в неконтрактильних передсердях і подальший ризик розвитку тромбоемболічного інсульту, мінливої симптоматики серцебиття і задишки, пов'язаної з нерегулярним і часто пришвидшеним шлуночковим ритмом.

ФП являє собою значне навантаження на здоров'я та асоційована з істотним підвищенням ризику інсульту й раптової смерті. Незважаючи на те що ФП є частим ускладненням ІХС, більшість досліджень щодо тактики лікування даного розладу охоплюють також пацієнтів із ФП, зумовленою іншими причинами, зокрема захворюванням клапанів серця та гіпертензією. Це ускладнює створення доказової бази для терапії хворих із пароксизмами ФП, що викликані ІХС.

Антиаритмічна терапія

Аміодарон і соталол ефективно запобігають рецидиву ФП. За даними масштабного рандомізованого подвійного сліпого дослідження за участю 665 пацієнтів, аміодарон і соталол були однаково ефективними щодо відновлення синусового ритму, але аміодарон перевершував соталол у запобіганні рецидиву ФП (Singh B.N. et al., 2005).

Слід розглянути можливість призначення аміодарону, якщо необхідна профілактика рецидиву ФП. У хворих, в яких прийом препарату дозволяє успішно контролювати прояви аритмії, необхідно титрувати дозу до найменшої ефективної. Пацієнти, які приймають аміодарон, повинні контролювати функцію щитоподібної залози та печінки на початку дослідження та кожні 6 місяців надалі. Перед початком терапії слід провести рентгенографічне дослідження грудної клітки. В осіб із проявами кашлю чи задишки під час прийому аміодарону варто оцінювати респіраторну функцію та інформувати їх щодо можливих побічних ефектів.

Дронедарон слід розглядати як засіб для запобігання рецидиву ФП у пацієнтів, що не досягли контролю при терапії аміодароном або соталолом чи не переносять ці препарати, а також які не мають систолічної дисфункції ЛШ або СН. Хворим, які приймають дронедарон, слід проводити електрокардіографію (ЕКГ) принаймні кожні шість місяців, щоб виключити постійну ФП. У пацієнтів, котрі застосовують цей препарат, потрібно контролювати функцію печінки до початку лікування, через тиждень, через місяць, щомісяця протягом півроку, через 9 і 12 місяців і періодично надалі. Стан хворих, які приймають дронедарон, слід оцінювати на наявність ознак СН, рекомендувати їм повідомляти про такі симптоми, а також контролювати їх на предмет розвитку систолічної дисфункції ЛШ.

Шлуночкові аритмії

Імплантовані кардіовертери-дефібрилятори (ІКД), серцева ресинхронізаційна терапія з імплантованим кардіовертером-дефібрилятором (СРТ-Д) або кардіостимулятором (СРТ-К) рекомендовані як варіанти лікування пацієнтів із СН зі зниженою ФВ ЛШ ≤35% (табл.). Пацієнтам, які отримують СРТ та/або ІКД, слід провести попереднє консультування, зокрема обговорити з ними можливі технічні проблеми та дезактивацію пристрою.

Рекомендована терапія

I клас – блокатори швидких натрієвих каналів клітинної мембрани (мембраностабілізувальні засоби):
- *A* – подовжувачі рефрактерного періоду (хінідин, прокаїнамід, аймалін)
- *B* – скорочувачі рефрактерного періоду (лідокаїн, тримекаїн, мексилетин)
- *C* – препарати, що мало впливають на рефрактерний період (пропафенон, морацизин, етацизин, флекаїнід)

II клас – блокатори β-адренорецепторів (пропранолол, атенолол, бісопролол, метопролол, соталол тощо)

III клас – блокатори калієвих каналів (аміодарон, соталол, бретилію тозилат)

IV клас – блокатори повільних кальцієвих каналів (верапаміл, дилтіазем)

Аміодарон/β-блокатори

Аміодарон або β-блокатори, зокрема соталол, сприяють зниженню частоти ФП після операції аортокоронарного шунтування (АКШ). Зниження потенційного відносного ризику розвитку ФП при терапії аміодароном становить 46%, а β-блокаторами – 35%. Аміодарон можна застосовувати, коли профілактика ФП і шлуночкових аритмій показана після операції АКШ. Розпочату перед операцією терапію β-блокаторами слід відновити, як тільки це стане безпечним після втручання.

Блокатори кальцієвих каналів

Блокатори швидких кальцієвих каналів, наприклад верапаміл і дилтіазем, є ефективними для зниження частоти серцевих скорочень після операції, а дигідропіридини – ні. Верапаміл і дилтіазем можуть бути використані для профілактики ФП після операції АКШ.

Дигоксин

Дигоксин не знижує частоту ФП після операції АКШ. Відповідно, його не слід використовувати для профілактики ФП після операції АКШ.

Глюкоза, інсулін, калій

Режим глюкоза + інсулін + калій не слід використовувати для профілактики ФП після операції АКШ.

Таблиця. **Лікування ІКД або СРТ-Д/СРТ-К у хворих на СН із ФВ ≤35% відповідно до функціонального класу СН за NYHA, тривалості інтервалу QRS та наявності блокади лівої ніжки пучка Гіса**

Інтервал QRS (мс)	I	II	III	IV
<120	Імплантувати кардіовертер-дефібрилятор, якщо є ризик раптової серцевої смерті			ІКД і СРТ клінічно не показані
120-149 (без блокади ЛН ПГ)	ІКД	ІКД	ІКД	СРТ-К
120-149 (із блокадою ЛНПГ)	ІКД	СРТ-Д	СРТ-Д/СРТ-К	СРТ-К
≥150 (з/без блокади ЛНПГ)	СРТ-Д	СРТ-Д	СРТ-Д/СРТ-К	СРТ-К

Примітки: ЛНПГ – ліва ніжка пучка Гіса; NYHA – Нью-Йоркська асоціація кардіологів.

Підготувала ***Наталія Поваляшко***

Із повним текстом рекомендацій можна ознайомитися на сайті www.sign.ac.uk

Дні аритмології в Києві

15-16 листопада 2018 р. відбулася ювілейна X науково-практична конференція «Дні аритмології в Києві», організаторами якої виступили Інститут серця МОЗ України та Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ). На відкритті заходу було вручено нагороду кращому аритмологу України. Цього року її отримав к. мед. н. Борис Богданович Кравчук.

Завідувач відділення лікування аритмій із рентгеноопераційною Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова (м. Київ), кандидат медичних наук Борис Богданович Кравчук присвятив свій виступ особливостям антикоагулянтної терапії у пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП). Доповідач наголосив на тому, що при симптоматичній ФП використовують антиаритмічні препарати (клас I) та катетерну абляцію. Зокрема, у разі пароксизмальної та персистуючої ФП проведення катетерної абляції є доцільним (IIa), а також може бути розглянуте при тривало персистуючій ФП (IIв).

Відповідно до документа рекомендацій із лікування пацієнтів з ФП із викладеною позицією Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA), що схвалено робочою групою із тромбозів Європейського товариства кардіологів (ESC), Товариством серцевого ритму (HRS) та Азіатсько-тихоокеанським товариством серцевого ритму (APHRS), в усіх пацієнтів, яким буде проведено радіочастотну катетерну абляцію (РЧА), що на час підготовки процедури мають ФП, обов'язкова антикоагулянтна терапія з використанням нових оральних антикоагулянтів (НОАК) або антагоністів вітаміну К (АВК) упродовж трьох тижнів перед процедурою. Для осіб із ФП, яким планується абляція з синусовим ритмом, рекомендоване антикоагулянтне лікування протягом трьох тижнів перед абляцією та є обов'язковим пацієнтам із балом ≥2 за шкалою оцінки ризику тромбоемболічних ускладнень при ФП та тріпотінні передсердь (CH_2ADS_2-VASc). Передопераційну трансезофагальну ехокардіографію слід виконувати всім хворим, яким буде проведено абляцію із приводу ФП, а обов'язковою вона є для пацієнтів із показником ≥2 за CH_2ADS_2-VASc (Sticherling C. et al., 2015).

Борис Богданович представив результати дослідження RE-CIRCUIT, в якому зафіксовано меншу кількість масивних кровотеч при використанні дабігатрану порівняно з варфарином, зокрема, протягом перших 7 днів після абляції (Calkins H. et al., 2017). Порівняно з безперервним прийомом варфарину терапія дабігатраном по 150 мг двічі на добу була пов'язана з нижчою частотою масивних кровотеч під час абляції та протягом 2 місяців після втручання. Тромбоемболічні події не спостерігалися у пацієнтів на безперервній терапії дабігатраном – у них було зафіксовано менше тяжких і серйозних ускладнень, ніж у хворих на варфарині (тампонада перикарда, внутрішньочерепні кровотечі, пахові гематоми). Іншою перевагою періпроцедурного використання дабігатрану є доступність ідаруцизумабу – специфічного антидоту до дабігатрану.

Запорукою успіху інтервенційного лікування ФП є індивідуальний підхід до кожного пацієнта, правильна вчасна абляція та післяопераційний моніторинг (оцінка ризику інсульту).

Також лектор розглянув особливості антикоагулянтної терапії у пацієнтів із ФП та хронічною хворобою нирок (ХХН). Відомо, що в більшості випадків ФП поєднується з іншим захворюванням, а саме артеріальною гіпертензією (АГ) – 72%, серцевою недостатністю (СН) – 46%, ішемічною хворобою серця (ІХС) – 32%, цукровим діабетом (ЦД) – 21%, нирковою недостатністю – 15%, цереброваскулярними патологіями – 14%. Закономірно, що коморбідні стани впливають на особливості антикоагулянтного лікування. Зокрема, захворюваність на ХХН збільшується з віком, тому в реальному житті пацієнти з ФП та супутньою ХХН є переважно літніми людьми, які мають ще низку супутніх патологій (Wilke T. et al., 2013). Отже, вибір антикоагулянту в особи із ФП та хворобою нирок залежить від ниркового кліренсу, ренопротективних властивостей та ризику розвитку кровотеч.

Відповідно до рекомендацій ESC (2016), НОАК є препаратами першої лінії в пацієнтів із неклапанною ФП. За даними метааналізу клінічних досліджень III фази із профілактики інсульту / системної емболії в осіб із ФП, клінічна користь НОАК вища, ніж при застосуванні варфарину: на 19% нижчий ризик інсульту / системної емболії, на 52% – внутрішньочерепного крововиливу, на 14% – великих кровотеч, на 10% – відносний ризик смерті (Ruff C.T., 2014).

Водночас НОАК різняться між собою за механізмом дії, фармакокінетикою, режимом дозування, ризиками взаємодії та безпекою. У всіх пацієнтів із ФП рекомендується оцінювати функцію нирок на підставі креатиніну сироватки та кліренсу креатиніну для виявлення хвороби нирок і необхідності корекції дози для терапії ФП (IA) (ESC, 2016). У всіх хворих на пероральних антикоагулянтах треба оцінювати функцію нирок як мінімум раз на рік для своєчасного виявлення ХХН (IIaB).

Доповідач звернув увагу, що рівень креатиніну в крові може істотно не зростати доти, доки нирки не втрачають своєї функції приблизно на 50%. Деякі пацієнти із хронічною нирковою недостатністю протягом декількох років мають нормальні показники. В літніх людей, осіб із невеликою м'язовою масою при виразних стадіях ХХН вимірювання рівня креатиніну для оцінки функції нирок може бути недостовірним та призводити до помилки, а як наслідок – недооцінювання тяжкості ХХН.

Навіть якщо кліренс більший за 90 мл/хв, може бути поставлено діагноз ХХН 1-го ступеня. Надалі кліренс продовжує знижуватися, що необхідно враховувати при виборі антикоагулянту для пацієнта з ФП.

Нирковий кліренс впливає на експозицію препаратів у крові. Погіршення функції нирок – фактор ризику тромбоемболічних ускладнень в осіб із ФП. Зниження кліренсу креатиніну на кожні 10 мл/хв збільшує вірогідність розвитку інсульту на 12%. Наявність ХХН підвищує ризик кровотеч та інсульту у пацієнтів із ФП. Поєднання інсульту / транзиторної ішемічної атаки (ТІА) в анамнезі та ХХН збільшує ймовірність повторного інсульту у хворих із неклапанною ФП (Goldfarb S. et al., 2017).

Спеціальне дозування НОАК для пацієнтів із порушеною функцію нирок вивчали лише в дослідженні ROCKET AF, куди були включені хворі високого ризику інсульту. Спеціальна доза ривароксабану 15 мг для осіб із помірною нирковою недостатністю асоціювалася зі зниженням відносного ризику небезпечних кровотеч порівняно з варфарином (Fox K.A. et al., 2011). Застосування варфарину може сприяти розвитку наступного поглиблення дефіциту вітаміну К та призводити до кальцифікації ниркових артерій, погіршуючи функцію нирок. Прогресування її зниження відбувається повільніше при застосуванні ривароксабану порівняно з АВК.

Завідувач кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), професор, доктор медичних наук Олег Йосифович Жарінов доповів про ведення осіб похилого віку з неклапанною ФП. Доцільність кардіоверсії у пацієнтів із першим епізодом ФП залежить від їхнього віку, терміну після виявлення аритмії, класу EHRA, фракції викиду лівого шлуночка (ЛШ) та супутніх хвороб. Частота застосування антикоагулянтів знижується з віком, але старечий вік не є підставою для відмови від антитромботичної та антиаритмічної терапії. НОАК – засоби першого вибору для лікування пацієнтів похилого/старечого віку із ФП. Ця група препаратів характеризується високою специфічністю, балансом ефективність/безпека, швидким початком дії, меншою кількістю взаємодій, не потребують моніторування/корекції дози та не залежать від прийому їжі.

Зокрема, ефективність та безпека ривароксабану переконливо доведені саме в пацієнтів із найвищим ризиком емболій та кровотеч, зокрема старечого віку. Ривароксабан має специфічні докази ефективності та безпеки за наявності супутніх хвороб, включно із ХХН та ІХС (Coleman C.I. et al., 2017).

Також лектор розглянув питання комбінованої антитромботичної терапії у пацієнтів з ІХС та ФП. Подвійне лікування при ІХС включає два антиагреганти чи НОАК + клопідогрель. Слід зазначити, що при ФП подвійна терапія з НОАК є безпечнішою, ніж потрійна з варфарином (Cannon C.P. et al., 2017).

Завідувач відділення ультразвукової та клініко-інструментальної діагностики і мініінвазивних втручань Інституту загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України (м. Харків), кандидат медичних наук Дмитро Євгенович Волков розглянув механізми виникнення, діагностику та лікування тахікардій із широкими комплексами QRS.

Доповідач підкреслив, що ФП є складною «епідемічною» проблемою сучасної медицини, яка потребує міждисциплінарного підходу. Спроби ранньої діагностики ФП у загальній популяції (особливо у хворих із факторами ризику її виникнення) та новітні індекси оцінки (AF burden-density-LAA anatomy) є дуже перспективними.

Сучасна антикоагулянтна терапія при ФП має найширшу доказову базу стосовно «жорстких» кінцевих точок. Ривароксабан та інші НОАК можна застосовувати у періінтервенційний період в осіб із ФП у безперервному режимі (uninterrupted). Даний препарат має надійний профіль безпеки та ефективності, а досвід його клінічного використання є найбільшим у світі серед НОАК (Renda G. et al., 2017).

Ще одна проблема аритмології, на якій зупинився доповідач, – тахікардії з широкими комплексами QRS. Цей патологічний стан може бути клінічним проявом різних хвороб серця. Різниця між нормальним і широким QRS при тахікардії полягає в тому, що тахікардії з широкими комплексами QRS є складнішими в інтерпретації та більш життєво небезпечними. Апріорі вони повинні розглядатися як шлуночкові тахікардії (80%). Потенційна загроза для життя передбачає активний пошук причин їхнього виникнення та корекцію з використанням інтервенційних і медикаментозних методів лікування.

Клінічними проявами тахікардії з широкими комплексами QRS є серцебиття, гіпотензія та синкопи. Діагностичні можливості при підозрі на неї включають електрофізіологічне дослідження, холтерівське моніторування та петлевий реєстратор ЕКГ, коронарографію, ЯМРТ, а також дані анамнезу, лабораторні та функціональні тести.

Лікування та профілактика включають РЧА, імплантований кардіовертер-дефібрилятор (ІКД), пристрій для кардіоресинхронізувальної терапії з функцією дефібрилятора, антиаритмічні препарати. На даний час аміодарон має найбільшу доказову базу серед усіх антиаритмічних засобів щодо профілактики раптової серцевої смерті (РСС) та лікування шлуночкових порушень ритму у хворих зі структурною патологією міокарда (особливо ішемічного ґенезу). Аміодарон знижує ризик розвитку РСС на 29%, а кардіоваскулярної смерті – на 18%. Отже, він являє собою життєздатну альтернативу для пацієнтів, яким із тих чи інших причин протипоказано ІКД-терапію для профілактики РСС (Piccini J.P. et al., 2009).

Завідувач відділення порушень ритму серця Інституту серця МОЗ України (м. Київ), кандидат медичних наук Олександр Миколайович Грицай присвятив доповідь хірургічному лікуванню клапанної ФП, зокрема, операції MAZE (лабіринт). Її кінцева мета полягає у забезпеченні одного маршруту проходження електричного імпульсу із синусового до АВ-вузла з численними перешкодами на шляху, щоб забезпечити активацію всього міокарда передсердь одночасно (Cox J., 1987). Доповідач зазначив, що якою б чудовою не була хірургічна тактика, поява ФП у післяопераційний період може звести нанівець усі попередні зусилля. ФП відмічено у 40-60% пацієнтів із мітральною вадою серця до моменту операції. Після неї ФП зберігається більше ніж у 80% пацієнтів з доопераційною ФП, особливо при тривалості ФП >1 року та розмірі лівого передсердя (ЛП) >6 см. Крім того, поява ФП після операції відзначається у 20% пацієнтів із вихідним синусовим ритмом (Fulgelman M.Y. et al., 1984; Chua L.Y. et al., 1994).

Відновлення синусового ритму методом «лабіринт» у поєднаних кардіохірургічних втручаннях помітно поліпшує довготривале виживання. У спробі спростити хірургічну процедуру були розроблені різні модифікації цієї оригінальної техніки, зокрема використання кріоабляції та зміни атріотомій (Kosakai Y. et al., 1994), лише РЧ-абляції замість розрізів (Sie H.T. et al., 2001) або у поєднанні з кріоабляцією (Chen M.C. et al., 1998). Інтраопераційне застосування РЧ-енергії є безпечним та ефективним, а також полегшує виконання операції «лабіринт», що особливо важливо при поєднаних оперативних вручаннях.

«Звільнення» від ФП після процедури Cox-Maze IV (сучасна модифікація операції «лабіринт», в якій замінено метод «вирізати і зшити» первісної операції лініями абляції, створеними з використанням біполярних радіочастотних і кріотермічних енергетичних пристроїв) еквівалентне для пацієнтів із пароксизмальною та непароксизмальною ФП. Ізоляція задньої стінки ЛП є критичною частиною операції: якщо цього не зроблено, 5-річна свобода від ФП та антиаритмічних препаратів становить менш ніж 35%. Передопераційна тривалість ФП – найбільший фактор невдачі лікування у пізній період спостереження, що є аргументом для раннього інтервенційного лікування пацієнтів із відомою ФП. Загалом, усі особи з ФП, яким планується кардіохірургічне втручання, повинні розглядатися як кандидати на проведення процедури Cox-Maze IV.

Доцент кафедри хірургії серця та магістральних судин Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика на базі Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України (м. Київ), кандидат медичних наук Олексій Зіновійович Параций привернув увагу до невирішених питань ІКД-терапії. Зокрема, триває пошук предикторів РСС: часто вона залишається першою і останньою маніфестацією хвороби. Немає простих та доступних методів скринінгу пацієнтів високого ризику щодо первинної профілактики РСС. Відкритим є питання ефективності застосування зовнішніх портативних дефібриляторів. До того ж часте спрацювання ІКД (виснаження батареї генератора, відмова чи несправність електрода) негативно впливає на якість життя хворих.

Підготувала ***Олександра Демецька***

Діагностика та лікування стабільної стенокардії

Цей матеріал є стислим оглядом рекомендацій, запроваджених Шотландською міжуніверситетською мережею з розробки клінічних керівництв (SIGN), які були опубліковані 2018 р. Документ ґрунтується на сучасних даних про найкращі методи діагностики та лікування стабільної стенокардії у пацієнтів зі зниженою перфузією міокарда, що зумовлена звуженням артерій внаслідок атеросклеротичної ішемічної хвороби серця (ІХС).

Термін «стабільна стенокардія» використовується для опису клінічного синдрому, що характеризується відчуттям болю або стискання у грудях, зумовленого фізичним навантаженням чи психоемоційним стресом, які збільшують потребу міокарда у кисні. Епізод класичної стенокардії усувається спокоєм або прийомом нітрогліцерину. Цей стан може бути зумовлений різними серцево-судинними захворюваннями, патологічними процесами. Даний протокол був розроблений щодо атеросклеротичної ІХС, при якій внаслідок звуження коронарних артерій знижується перфузія міокарда.

Діагностика

Незважаючи на те що для аналізу стану пацієнтів із болем у грудях і стабільною стенокардією наявний ряд систем оцінки, клінічний анамнез є ключовим компонентом. Нерідко діагноз може бути поставлений, спираючись лише на дані історії хвороби та скарги пацієнта.

Існує кілька типових характеристик, які мають підвищити ймовірність встановлення діагнозу стенокардії. До них відносяться:

- тип дискомфорту – зазвичай описується як «давлячий», «тиснучий» або «тяжкий»; дихання не впливає на характер та інтенсивність болю;
- локалізація болю / відчуття дискомфорту – часто ліва сторона грудної клітки, що може іррадіювати в ліву руку, шию, щелепу і спину;
- залежність від навантаження – стенокардія часто викликається напруженням або емоційним стресом і полегшується спокоєм;
- біль проходить протягом хвилин після відпочинку та/або прийому нітратів.

Атипова стенокардія (ймовірна стенокардія) – ангінозний біль, який відповідає будь-яким двом із наведених вище критеріїв.

Нестенокардитичний (неангінозний) біль не відповідає жодному із критеріїв або лише одному з них.

Імовірність діагностики стенокардії збільшується з кількістю серцево-судинних факторів ризику в окремих пацієнтів.

До них відносяться:

- куріння;
- гіпертонія;
- цукровий діабет;
- ІХС в анамнезі;
- сімейний анамнез ІХС;
- гіперліпідемія;
- хронічне захворювання нирок.
- атеросклеротичне ураження в іншому судинному руслі.

На додаток до оцінки загальноприйнятих факторів ризику, в пацієнтів із підозрою на стабільну стенокардію слід оцінити: індекс маси тіла, наявність серцевих шумів, функцію нирок, щитовидної залози, фізичну активність, рівень глюкози у крові.

Інструментальні методи діагностики стабільної стенокардії:

- електрокардіографія (ЕКГ);
- комп'ютерна томографія / коронарна ангіографія (КТ/КА);
- інвазивна КА;
- тест на толерантність до фізичного навантаження;
- стрес-ехокардіографія (стрес-ЕхоКГ);
- серцево-судинна магнітно-резонансна томографія (МРТ).

ЕКГ слід проводити в усіх хворих із підозрою на стенокардію. У більшості пацієнтів без перенесеного інфаркту міокарда спостерігається нормальна картина ЕКГ, що не виключає ішемії серцевого м'яза; ЕКГ, записана під час болю у стані спокою, переважно вказує на ІХС.

КТ/КА є неінвазивним структурним тестом, який може виявити наявність ІХС. Доведено, що цей метод є показовим в осіб з ожирінням, аритмією та коронарною кальцифікацією.

Класифікація ступеня тяжкості стенокардії за даними Канадського кардіоваскулярного товариства (CCS)

Клас I. Звична діяльність не спричиняє стенокардію. Вона виникає лише при посиленому, різкому або тривалому навантаженні.

Клас II. Незначне обмеження звичної діяльності. Стенокардія виникає при ходьбі вгору або швидкому підйомі сходами, навантаженні після їжі, у холодну погоду, при емоційному напруженні або тільки протягом кількох перших годин після пробудження.

Клас III. Помітне обмеження звичної активності. Стенокардія виникає при пішій ході в межах 1-2 кварталів по рівній дорозі або подоланні одного прольоту сходами у звичайному ритмі за нормальних умов.

Клас IV. Неспроможність виконувати будь-яке фізичне навантаження без дискомфорту або так звана стенокардія спокою.

Інвазивна КА – контрольне дослідження для встановлення природи, анатомії та тяжкості ІХС. Це обстеження також може надавати цінну інформацію щодо функції клапанів і лівого шлуночка.

Стрес-ЕхоКГ, або ЕхоКГ із фізичним чи фармакологічним навантаженням є неінвазивним методом дослідження індукованої ішемії міокарда шляхом виявлення аномалій руху стінки, викликаних стресом.

МРТ серця – новий неінвазивний функціональний тест із високою чутливістю для виявлення значної ішемії міокарда. Цей метод обстеження має певну перевагу порівняно з перфузійною сцинтіграфією міокарда чи КТ. Окрім надання інформації про ішемічне навантаження, він забезпечує точну оцінку об'ємів і функції шлуночків, а також виявлення попередніх областей інфаркту/рубця міокарда.

Перфузійна сцинтіграфія міокарда, або ядерне сканування – один із найсучасніших методів променевої діагностики, який використовують для оцінки функціонування різних систем та органів. Дослідження проводять із використанням радіоактивного талію з фізичними навантаженнями і пробами. Цей специфічний метод діагностики ІХС інформативніший, ніж ЕКГ із фізичними навантаженнями. За допомогою перфузійної сцинтіграфії міокарда можна досить точно визначити місцезнаходження вогнища ішемії.

Медикаментозне лікування

Бета-блокатори

Британський національний формуляр (BNF) регламентує, що звичайні режими прийому β-блокаторів (ББ) передбачають: 100 мг атенололу щодня в одноразових або розділених дозах, 50-100 мг метопрололу 2-3 рази на день або 5-20 мг бісопрололу раз на добу. Дози слід встановлювати індивідуально, щоб забезпечити максимальну блокаду β-адренорецепторів залежно від чутливості пацієнта до конкретних препаратів. Частота серцебиття у спокої менш ніж 60 уд./хв є ознакою β-блокади.

ББ протипоказані пацієнтам із виразною брадикардією, атріовентрикулярною блокадою другого або третього ступеня, синдромом блокади синусового вузла, декомпенсованою серцевою недостатністю і тяжкою астмою.

Окрім того, метааналізи показали, що ББ залишаються препаратами першого ряду для тривалої профілактики болю у грудях, що виникає внаслідок ІХС.

Блокатори кальцієвих каналів

Блокатори кальцієвих каналів (БКК) гальмують транспорт кальцію та індукують релаксацію гладких м'язів. Препарати, що обмежують частоту серцевих скорочень (верапаміл і дилтіазем), протипоказані пацієнтам із серцевою недостатністю, тяжкою брадикардією або атріовентрикулярним блоком другого чи третього ступеня.

Існують суперечливі докази щодо безпеки ніфедипіну у хворих на стенокардію. Відповідно до проведених метааналізів, монотерапія ніфедипіном або короткодіючий ніфедипін у комбінації з іншими антиангінальними засобами можуть підвищити частоту серцево-судинних подій, головним чином, епізодів стенокардії.

Слід звернути увагу на особливості лікування стенокардії Принцметала. Дану патологію ще називають вазоспастичною стенокардією, при якій біль відчувається у спокої, а не під час активності. Це зумовлено звуженням або оклюзією проксимальних коронарних артерій через спазм і не може бути діагностовано шляхом КА. У такому разі ББ не використовують, оскільки вони можуть посилити коронарний спазм. Пацієнтів із цим станом нерідко ефективно лікують дигідропіридиновим похідним БКК, таким як амлодипін.

Нітрати

Ці препарати діють безпосередньо на гладку мускулатуру судин, сприяючи венозній і артеріальній дилатації, зменшуючи попереднє, додаткове навантаження і потребу в кисні. Нітрати є ефективними препаратами для профілактики та лікування стенокардії. Метааналіз не показав значимої різниці в антиангінальній ефективності між нітратами та ББ тривалої дії або БКК.

Сублінгвальний прийом нітратів є ефективним для негайного полегшення нападу стенокардії. Також він може бути використаний для запобігання ішемічних епізодів перед запланованим навантаженням.

Активатори калієвих каналів

Активатори калієвих каналів індукують розслаблення гладких м'язів судин і мають коронаро-вазодилататорні властивості. На жаль, існує мало досліджень щодо ефективності застосування нікорандилу в лікуванні та профілактиці болю у грудях. Так, в одному продемонстровано, що нікорандил був порівнянний

Продовження на наступній стор.

Початок на попередній стор.

із дилтіаземом у зниженні інтенсивності проявів стенокардії. Ще в одному випробуванні доведено, що нікорандил показав таку саму ефективність, як амлодипін в осіб із симптоматичною стабільною стенокардією.

В іншому дослідженні за участю більш ніж 5 тис. пацієнтів отримано дані, що нікорандил значно зменшує комбіновану кінцеву точку смерті від коронарної хвороби серця, нефатального інфаркту міокарда або незапланованої госпіталізації з приводу серцевого болю.

З-поміж побічних явищ, пов'язаних із прийомом нікорандилу, існує ймовірність розвитку виразки у будь-якій анатомічній точці по всьому шлунково-кишковому тракту. За необхідності слід припинити застосування цього медикаменту та ініціювати альтернативний антиангінальний засіб.

Після огляду даних про безпеку нікорандилу Британське регуляторне агентство з лікарських засобів і продуктів охорони здоров'я (MHRA) у 2016 р. ухвалило рекомендацію, що застосування препарату для лікування стабільної стенокардії має обмежуватися терапією другої лінії, коли є непереносимість або протипоказання до прийому ББ або БКК.

Івабрадин

Івабрадин – синтетичний препарат, що за хімічним складом є гетероциклічною сполукою. Це перший представник групи антиангінальних та антиішемічних препаратів – інгібіторів f-каналів синусового вузла. Механізм дії івабрадину полягає у специфічному зв'язуванні препарату із f-каналами в синусовому вузлі, що приводить до зменшення f-потоку. Це зумовлює подовження періоду потенціалу дії та, як наслідок, зниження частоти серцевих скорочень.

Застосування івабрадину обмежується симптоматичним лікуванням хронічної стабільної стенокардії у дорослих з ІХС і нормальним синусовим ритмом, для яких бажаний контроль частоти серцевих скорочень, та тих хворих, що мають протипоказання або непереносимість ББ.

Ранолазин

Встановлено, що ранолазин інгібує пізні потоки іонів натрію через канали міокарда. Це приводить до скорочення внутрішньоклітинного накопичення натрію клітинами міокарда, що, своєю чергою, зумовлює зниження зворотного натрій-кальцієвого обміну в міокарді. Внаслідок цього відбувається зменшення внутрішньоклітинного накопичення кальцію, що спричиняє розслаблення міокарда та подовження діастоли, покращує механічну й електричну міокардіальну функцію.

Докази ефективності ранолазину суперечливі. У систематичному огляді, де порівнювали ранолазин як монотерапію або додаткове лікування із плацебо чи іншими антиангінальними засобами, у трьох дослідженнях повідомляли про зменшення кількості епізодів стенокардії в пацієнтів, що отримували ранолазин як супутній препарат.

Антиагрегантна терапія

У 287 дослідженнях із загальною кількістю 135 тис. пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, зокрема стабільною стенокардією, були отримані переконливі докази. Вони показали, що антитромбоцитарна терапія, переважно з аспірином у дозі 75-150 мг/добу, привела до значного зниження серйозних судинних ускладнень, таких як фатальний інфаркт міокарда та інсульт.

Метаболічне лікування статинами

Метааналіз даних із 14 рандомізованих випробувань статинів, що включали 90 056 пацієнтів, включно із хворими на стабільну стенокардію, показав загальну користь терапії цими препаратами. Спостерігалося суттєве зниження смертності, зокрема внаслідок інфаркту міокарда, частоти випадків смертельного або нефатального інсульту, необхідності коронарної реваскуляризації тощо.

Усі пацієнти зі стабільною стенокардією внаслідок атеросклеротичного захворювання повинні отримувати тривалу стандартну терапію аспірином і статинами.

Інгібітори АПФ

Питання про те, чи пацієнти зі стабільною стенокардією, але без систолічної дисфункції лівого шлуночка отримують користь від інгібування ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), є суперечливим. Проведення численних досліджень, зокрема HOPE, свідчать на користь призначення інгібіторів АПФ для запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів високого ризику з ІХС. Отже, до цієї групи хворих можна включити й осіб зі стабільною стенокардією.

Інтервенційна кардіологія і кардіохірургія

Говорячи про анатомічні особливості коронарних артерій, варто зазначити, що трьома основними є ліва передня низхідна, циркулярна і права. Права й ліва коронарні артерії виникають з їхньої відповідної коронарної остії трохи вище аортального клапана. Права коронарна артерія постачає кров до правої сторони серця і, як правило, закінчується як задня низхідна, що забезпечує надходження крові до діафрагмальної (нижньої) поверхні лівого шлуночка.

Після КА та оцінки функції лівого шлуночка лікар може розглядати можливість/потребу проведення пацієнту коронарної реваскуляризації за допомогою черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) або аортокоронарного шунтування (АКШ).

Балонна ангіопластика

Під ЧКВ розуміємо черезшкірну транслюмінальну коронарну ангіопластику (ЧТКА), коли артерія розширюється шляхом роздування тонкого балона. Тобто це хірургічне втручання на судині, що проводять через невеликий прокол у шкірі за допомогою введення до судини гнучкого інструмента (транслюмінально), а для відновлення просвіту судини використовується катетер із балоном з наступним його роздуванням.

При установці всередину судини стента назва методики звучатиме як **черезшкірна транслюмінальна балонна ангіопластика зі стентуванням**.

Технологія стентування швидко розвивалася з часом, і більшість імплантованих коронарних стентів тепер покриваються лікарськими засобами для запобігання або уповільнення ендотеліалізації та зменшення ризику рестенозу. Для зниження частоти рестенозу були розроблені балони для елюції лікарського засобу задля уникнення повторної імплантації стентів, наприклад, у судинах малого калібру або за умови інтенсивного рестенозу.

Аортокоронарне шунтування

АКШ – кардіохірургічна операція на коронарних артеріях серця, яку виконують із метою реваскуляризації (відновлення кровопостачання) ділянок міокарда. Кровотік у них зменшений або відсутній внаслідок звуження чи обтурації просвіту коронарних артерій.

Трансміокардіальная лазерна реваскуляризація

Трансміокардіальная лазерна реваскуляризація показана особам із дифузним ураженням коронарних артерій, яким неможливо виконати пряму реваскуляризацію міокарда. У процесі такої операції в товщі серцевого м'яза лівого шлуночка за допомогою лазерного випромінювання формуються канали, що відкриваються у порожнину серця. Такий вплив на міокард стимулює створення нової судинної мережі, за рахунок якої компенсується перфузія міокарда і усуваються явища ішемії, незважаючи на те що присутні звуження коронарних артерій.

Алгоритм діагностики й лікування пацієнтів зі стабільною стенокардією, розроблений на основі європейських рекомендацій (SIGN, 2018), представлений на рисунку.

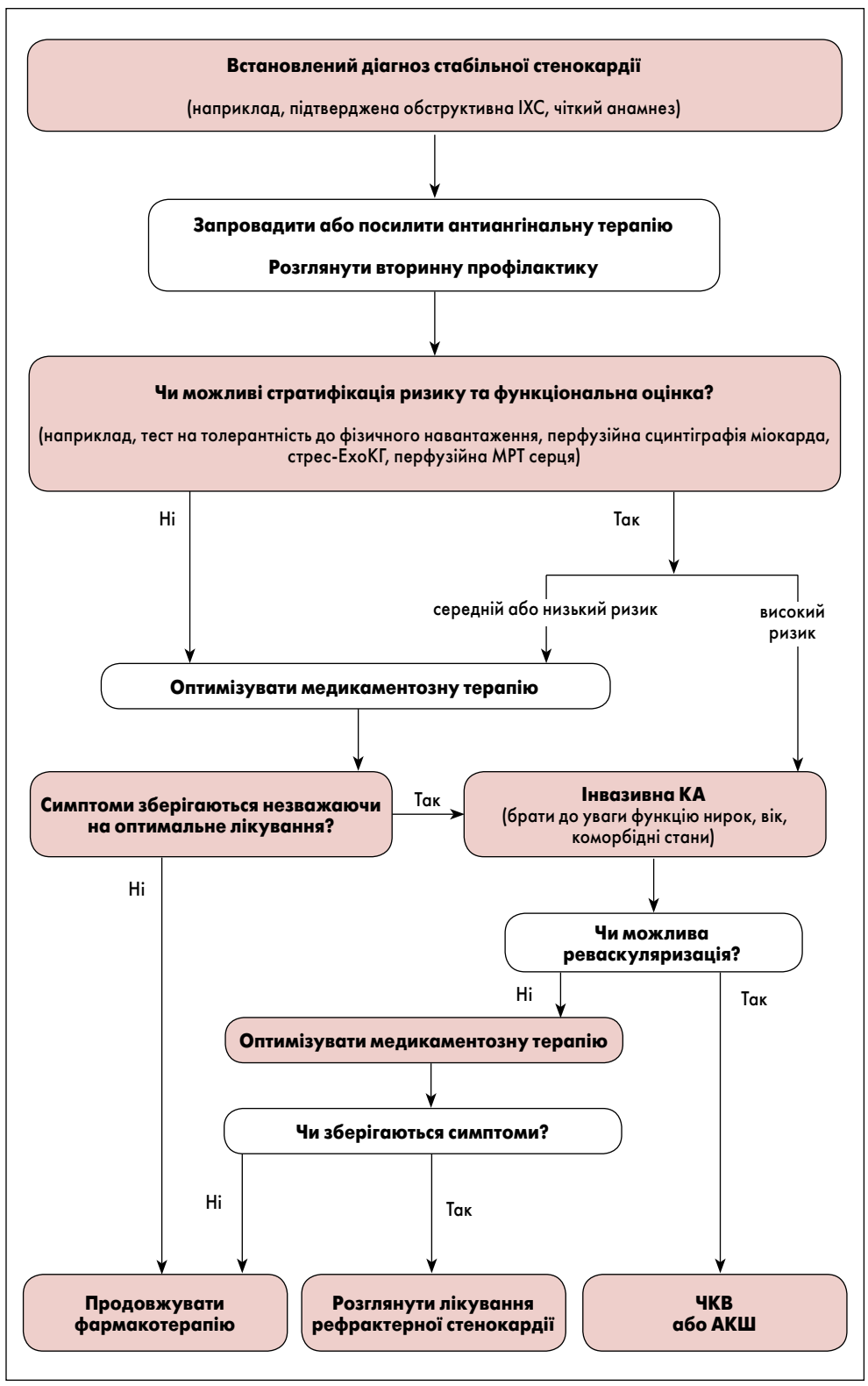


Рис. Алгоритм ведення пацієнтів зі стабільною стенокардією: огляд рекомендацій Шотландської міжуніверситетської мережі з розробки клінічних керівництв (SIGN, 2018)

Підготувала ***Наталія Поваляшко***

Із повним текстом документа можна ознайомитися на сайті www.sign.ac.uk

Клінічні аспекти порушень ритму: огляд конференції

29 січня 2019 р. у Львові відбулася науково-практична конференція «День аритмології на Львівщині», організована ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), яку було присвячено порушенням серцевого ритму та спорідненим захворюванням.

Завідувач відділу аритмій, керівник експертного консультативно-діагностичного лікувального центру життєзагрозливих та рідкісних аритмій ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), професор, доктор медичних наук Олег Сергійович Сичов висвітлив актуальні питання антитромботичної та антиаритмічної терапії фібриляції передсердь (ФП). Як відомо, основними ускладненнями ФП є тромбоемболії (причина близько третини всіх інсультів) і тахікардіоміопатії (розвиваються у 4% хворих протягом року), що веде до збільшення кількості випадків серцевої або серцево-судинної смерті у два рази.

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2016) з лікування ФП, якщо у хворого нульовий ризик за шкалою оцінки тромбоемболічних ускладнень при ФП та тріпотінні передсердь (CHA_2DS_2-VASc), призначення антитромбоцитарних препаратів не потрібне (IIIB). При ризику 1 бал слід розглянути застосування оральних антикоагулянтів (ОАК) (IIaB), ≥2 – нових оральних антикоагулянтів (НОАК), антагоністів вітаміну К (АВК) (IA), оцінити протипоказання та скорегувати фактори ризику кровотечі. У пацієнтів із чіткими протипоказаннями до ОАК можна розглядати пристрої для оклюзії вушка лівого передсердя. Якщо хворий не може приймати НОАК або АВК, необхідно призначити комбінацію аспірину та клопідогрелю.

Кожен пацієнт, який приймає АВК, може перебувати у зоні високого ризику неадекватної антикоагуляції. Реальна практика підтверджує переваги НОАК над варфарином щодо ефективності та профілю безпеки як у первинній, так і вторинній профілактиці інсульту, а також ризику смерті при неклапанній ФП (відповідно до Резолюції ради експертів від 26.10.2017).

Із метою відновлення ритму за наявності ФП, що нещодавно почалася та є гемодинамічно стабільною, при ішемічній хворобі серця (ІХС), помірній серцевій недостатності (СН) та гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) проводять фармакологічну кардіоверсію аміодароном (IA) (ESC, 2016). Аміодарон також є препаратом вибору для корекції частоти серцевих скорочень (ЧСС) при синдромі Вольфа –Паркінсона – Уайта, який є другою за частотою формою надшлуночкової тахікардії (після атріовентрикулярної вузлової тахікардії).

Також лектор зупинився на неантиаритмічних препаратах, які мають антиаритмічні властивості. Зокрема, призначення інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокаторів рецептора ангіотензину (БРА) і β-блокаторів слід розглядати для профілактики вперше виниклої ФП у пацієнтів із СН та зниженою фракцією викиду (IIaA). Ймовірне призначення іАПФ та БРА для профілактики такої ФП у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), особливо з гіпертрофією ЛШ (IIaB). Попереднє лікування іАПФ і БРА може бути розглянуте в осіб із рецидивом ФП, що отримують терапію антиаритмічними засобами та яким проводять електричну кардіоверсію (IIвB). Пацієнтам за відсутності або з незначним основним захворюванням серця призначення іАПФ для вторинної профілактики пароксизмальної ФП не рекомендоване (IIIB) (ESC, 2016).

Невід'ємною умовою попередження ФП та ефективної профілактики серцево-судинних ускладнень на тлі ФП в осіб з АГ є досягнення й утримання цільового артеріального тиску (АТ) (<130/80 мм рт. ст.). Хворим на АГ із порушенням ритму (ФП) терапію рекомендовано починати із двокомпонентної фіксованої комбінації, основу якої становить блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). За неефективності призначають трикомпонентну фіксовану комбінацію: блокатор РААС + БКК + тіазидний/тіазидоподібний діуретик.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини 3 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», професор, доктор медичних наук Олексій Олександрович Ханюков зупинився на особливостях ведення пацієнтів із постійною формою ФП та супутньою патологією. Доповідач зазначив, що ФП є найбільш частою аритмією, її поширеність у популяції становить приблизно 0,5% та збільшується з віком. Зокрема, до 60 років поширеність ФП є близько 1%, після 60-5%, після 75 – понад 10%. ФП пов'язана з потенційними проблемами як для самого пацієнта (хронічна СН, тромбоемболії, інсульт), так і для суспільства в цілому (госпіталізація, інвалідність, смерть). У структурі кардіоваскулярної смертності в пацієнтів із ФП 20% становить раптова серцева смерть, 13% – інфаркт міокарда (ІМ), 28% – СН, 13% – ішемічний інсульт, 5% – кровотечі, 23% – інше серцево-судинне захворювання (ССЗ). При цьому наявність ФП асоціюється з майже п'ятиразовим підвищенням ризику розвитку інсульту.

Тактика ведення осіб із постійною формою ФП включає контроль частоти скорочень шлуночків та антикоагулянтну терапію. Відповідно до рекомендацій ESC (2016), у пацієнтів із ФП НОАК є кращим вибором, ніж АВК. При цьому ривароксабан – єдиний НОАК із доведеним позитивним серцево-судинним профілем (зниження ризику ІМ/ГКС на 22%) (Mak K.H., 2012).

У дослідженні REVISIT US було оцінено ефективність і профіль безпеки апіксабану, дабігатрану, ривароксабану порівняно з варфарином у пацієнтів із ФП без інсульту або транзиторними ішемічними атаками (ТІА) в анамнезі. Показано, що ривароксабан був єдиним НОАК, що перевершив варфарин у досягненні комбінованої точки (зниження ризику розвитку як ішемічного інсульту, так і внутрішньочерепної кровотечі) (Coleman C.I. et al., 2016).

Своєю чергою, дослідження REAFFIRM (ефективність і профіль безпеки апіксабану, дабігатрану, ривароксабану порівняно з варфарином в осіб із ФП та перенесеним інсультом/ТІА) підтвердило ефективність ривароксабану в пацієнтів високого ризику в реальній практиці. Лише у групі ривароксабану було достовірне зниження ризику повторного інсульту та внутрішньочерепного крововиливу в осіб із ФП порівняно з варфарином (Coleman C.I. et al., 2017).

Якщо хворий страждає на АГ та постійну форму ФП, цільовий рівень систолічного АТ має бути у межах 120-129 мм рт. ст., діастолічного – 70-79 мм рт. ст. відповідно. Практично для всіх пацієнтів ініціація антигіпертензивної терапії повинна починатися з комбінації препаратів (бажано фіксованої).

На додачу, доповідач відзначив виразний антиаритмічний ефект (зниження шлуночкових і передсердних аритмій) карведілолу, а також його здатність контролювати частоту скорочень шлуночків у хворих із постійною формою ФП і хронічною СН (McMurray, 2001., Pucker et al., 2001).

Щодо первинної профілактики ССЗ та цереброваскулярних подій, у дослідженні JUPITER було показано, що розувастатин достовірно знижує ризик розвитку ССЗ (Lopez A., Wright J.M., 2012).

Старший науковий співробітник відділу аритмій, кандидат медичних наук Олена Миколаївна Романова і провідний науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії, доктор медичних наук Олег Ігорович Іркін ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ) акцентували увагу на тому, що при пароксизмі ФП у пацієнтів без структурних патологій можливе застосування фармакологічної кардіоверсії з призначенням препаратів I класу, використовуючи підхід «таблетка в кишені» (флекаїнід у дозі 200 мг, через 2 години, якщо ритм не відновився, ще 100 мг, сумарно 300 мг). Відповідно до рекомендацій ESC (2010), таку тактику можна використовувати в окремих хворих із виразною симптоматикою та нечастими (від 1 разу на місяць до 1 разу на рік) епізодами ФП. Для цього необхідно провести скринінг показань і протипоказань та перевірити безпеку такої стратегії у стаціонарних умовах. Якщо пароксизми частіші ніж раз на місяць, варто розглянути проведення протирецидивної терапії.

Основними оральними препаратами, що використовуються для утримання синусового ритму після кардіоверсії, є аміодарон, пропафенон, флекаїнід. При цьому доповідачі відзначили певні фармакокінетичні відмінності між флекаїнідом і пропафеноном. Зокрема, флекаїнід володіє найбільшою біодоступністю, а його період напіввиведення становить 20 годин (у пропафенону – 5-8 годин, що позначається на кратності його прийому). Також лектори наголосили на шляху елімінації (нирки у флекаїніду та печінка в пропафенону). На прикладі флекаїніду протирецидивна терапія може бути представлена наступним чином: 100 мг двічі на добу, за відсутності рецидивів більше ніж 3 місяці можна розглянути перехід на 50 мг два рази на день. При зриві ритму на тлі планового протирецидивного лікування схема має виглядати так: плановий прийом 100 мг, потім підхід «таблетка в кишені» (200 мг, за необхідності через 2 години 100 мг), вечірній прийом пропускається незалежно від відновлення ритму.

Крім того, схема «таблетка в кишені» з використанням пропафенону при пароксизмі ФП також потребує оцінки структурного ураження серця. Далі застосовують пропафенон у дозі 300 мг, потім проводять оцінку ритму. При синусовому ритмі через одну годину також необхідна оцінка ритму; за наявності ФП застосовують пропафенон по 150 мг, проводять оцінку ритму, через годину за наявності ФП – знов пропафенон у дозі 150 мг та оцінка ритму.

Початок довгострокового контролю ритму в симптомних пацієнтів із ФП у разі відсутності або при мінімальних структурних змінах серця здійснюють за допомогою дронедарону (IA), флекаїніду (IA), пропафенону (IA), соталолу (IA), катетерної абляції (IIaB). При ІХС, значимій клапанній патології, патологічній гіпертрофії ЛШ застосовують аміодарон (IA), дромедарон (IA), соталол (IA), катетерну абляцію (IIaB). У разі наявності в пацієнта СН препаратом вибору є аміодарон (IA) (ESC, 2016).

Насамкінець доповідачі розглянули стратегію реперфузії інфаркт-опосередкованої коронарної артерії залежно від часу початку симптоматики згідно з рекомендаціями ESC (2017). Зокрема, реперфузійне лікування проводять тільки тоді, коли черезшкірне коронарне втручання не може бути виконане протягом 120 хвилин після постановки діагнозу STEMI.

Підготувала ***Олександра Демецька***

Конгресс Американской коллегии ревматологов и Ассоциации работников здравоохранения ревматологии: обзор новостей и рекомендаций

Ежегодный конгресс Американской коллегии ревматологов и Ассоциации работников здравоохранения ревматологии (ACR/ARHP) является крупнейшим ревматологическим собранием в мире и главным образовательным мероприятием для врачей, медицинских работников и ученых, которые лечат или исследуют ревматические и скелетно-мышечные заболевания. В мероприятии принимают участие более 15 тыс. специалистов-ревматологов из более чем 100 стран. О том, как проходил конгресс в октябре 2018 г. (Чикаго, США), рассказала Ирина Юрьевна Головач, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением ревматологии и внутренней патологии Клинической больницы «Феофания» Государственного управления делами (г. Киев).

И.Ю. Головач

В рамках конгресса было проведено 450 образовательных сессий, интерактивных семинаров, обзорных курсов и лекций мировых экспертов. Кроме колоссальной практической пользы, мероприятия давали возможность «заработать» более 50 часов кредита последипломного образования. В дополнение, посетители могли участвовать в 30 занятиях по отработке практических навыков, 80 дискуссиях с профессорами, более 30 постер-турах, а также прослушать свыше 3 тыс. презентаций исследований и 30 докладов по результатам клинических испытаний.

Ведущие специалисты по ревматологии делились современными научными знаниями по широкому кругу тем, данными проведенных исследований и новыми клиническими концепциями. Конгресс – это уникальная возможность общения с коллегами со всего мира для обмена идеями, вариантами трудоустройства, создания новых контактов и дружеских отношений, привлечения наставников и последователей.

На конгрессе были представлены 3 основные рекомендации:

- классификация и критерии заболеваний, связанных с иммуноглобулином подкласса IgG4;
- проект рекомендаций по лечению псориатического артрита (ПсА);
- рекомендации по методам визуализации васкулитов крупных сосудов.

Заболевание, связанное с патологическим накоплением IgG4, получило широкое признание только за последние 10 лет. Согласно недавно полученным данным, в США этой болезнью страдают более 180 тыс. человек. Рекомендации по классификации разрабатывали 79 экспертов, и в настоящее время критерии ожидают одобрения Американской коллегией ревматологов (ACR) и Европейской лигой против ревматизма (EULAR).

Пациент должен иметь проявления в одном из 10 органов, отвечать критериям исключения для других подражателей и критериям включения. Сегодня не существует отдельных диагностических признаков для заболевания, связанного с IgG4, поскольку причина данной патологии все еще не известна.

Согласно проекту, критерии классификации имеют чувствительность для этого диагноза 85,5% и специфичность 99,2%. Первым этапом классификации пациента с IgG4 является выявление поражения как минимум одного органа из списка, в котором патологическое изменение характеризует заболевание. В него входят поджелудочная железа, желчные протоки, орбиты, слезные, крупные слюнные железы, забрюшинное пространство, почки, аорта, пахименингит, щитовидная железа (тиреоидит Риделя, но не болезнь Хасимото). Больные, у которых не пострадал по крайней мере один из этих органов, не классифицируются как имеющие болезнь, связанную с IgG4.

Следующим шагом является исключение пациентов, у которых есть хотя бы один критерий из перечня, указанного в панели (табл. 1). Данные показатели разделены на 4 категории: клиническое исследование, серология, рентгенология и патология. Кроме того, классификация содержит 7 доменов критериев включения (табл. 2). Чтобы соответствовать классификации IgG4-связанных заболеваний, у пациента должно быть диагностировано признаков как минимум на 19 баллов.

Далее докладчик отметила наиболее яркие и интересные исследования, которые были представлены на конгрессе, в частности остановилась на результатах третьей фазы клинических испытаний SEAM-PsA (монотерапия этанерцептом для пациентов с ПсА). Полученные данные показали, что этанерцепт отдельно или в сочетании с метатрексатом эффективен при ПсА и превосходит только метатрексат. Так, 60,9% пациентов в группе монотерапии этанерцептом и 65% больных, использовавших этанерцепт и метатрексат, достигли ответа по критериям ACR20 на 24-й неделе по сравнению с 50,7% в группе лечения метатрексатом. Участники, которые получали этанерцепт или комплексную терапию этанерцепт + метатрексат, также имели более высокие ответы согласно ACR50 (44,4 и 45,7% против 30,6%) и ACR70 (29,2 и 27,7% против 13,8%) (Mease P.J. et al., 2018).

Результаты следующего озвученного лектором исследования свидетельствуют о том, что анкилозирующий спондилит (АС) связан с повышенным риском возникновения определенных типов рака. Пациенты с АС имели более высокую вероятность развития меланомы, гематологических злокачественных новообразований, рака почки и щитовидной железы, но более низкую – рака легких, пищевода, желудка, колоректального отдела, печени и желчного пузыря. Был проведен анализ риска органспецифического рака за период 1999-2015 гг. среди жителей США: 13 305 пациентов с АС (66% мужчин, из них 91% белой расы) и более 6 млн незатронутых контролей (66% мужчин, из них 85% белой расы), которые были сопоставимы по возрасту и полу. Полученные данные согласуются с результатами предыдущих испытаний, продемонстрировавших защитное действие нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – первой линии лечения АС – на рак желудочно-кишечного тракта.

Кроме того, значительное внимание на конгрессе было уделено остеоартриту (ОА). В частности, прозвучало, что ОА – это хроническое низковоспалительное заболевание, и необходимо применять препараты, которые имеют противовоспалительную направленность. В рамках мероприятия был подробно рассмотрен патогенез данной болезни с вовлечением различных факторов.

Поскольку патогенез ОА детально изучен, в настоящее время ученые пытаются создать молекулы, на таргетном уровне блокирующие определенные звенья. Так, ингибиторы ADAMTS-5 находятся в доклинической фазе испытаний. Завершена 2-я фаза исследования ингибиторов Wnt-сигналинга, блокаторов рецепторов ваниллоида-1, фактора роста фибробластов (сприфермина), инъекций хондроцитов внутрисуставно, ингибитора фактора роста нервов фулранумаба. Это только начало пути, и пока непонятно, как в дальнейшем поведут себя данные лекарственные средства, будут ли они эффективны или нет.

Еще один ингибитор фактора роста нервов – тазенумаб – находится на ускоренной регистрации Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). В то же время есть и серьезные разочарования относительно определенных препаратов. Так, блокатор интерлейкина 1-α и 1-β (ABT-981) неэффективен для эрозивного ОА кистей, а золедроновую кислоту при ОА коленных суставов можно применять только для лечения легких форм болезни.

По словам И.Ю. Головач, еще одно испытание COAST-W было посвящено изучению новых молекул, используемых в терапии АС. Исследователи отметили эффективность иксекизумаба у лиц с тяжелыми формами АС.

Табл. 1. **Панель критериев исключения IgG4-связанных заболеваний**

Клинические исключения	Лихорадка Лейкопения и тромбоцитопения Периферическая эозинофилия (>3000/мм^3) Отсутствие ответа на стероиды
Серологические исключения	Позитивность по PR3 или MPO-ANCA Позитивность anti-Ro/anti-La Позитивные ENA Наличие криоглобулинов Наличие других болезнь-специфических антител
Радиологические исключения	Быстрая рентгенологическая прогрессия Спленомегалия Большие костные аномалии (болезнь Эрдгейма – Честера) Сомнения в отношении инфекции, малигнизации или обоих процессов
Патологические исключения	Грануломатозное воспаление Некротизирующие васкулиты Видимые гистоцитарные инфильтраты Видимые нейрофильные инфильтраты Видимые некрозы Патология Кастельмана

Табл. 2. **Панель критериев включения IgG4-связанных заболеваний**

Домен	Признаки	Баллы
Уровень IgG4	Норма Выше нормы и менее чем двукратное ее превышение 2-5-кратное превышение нормы Более чем пятикратное превышение нормы	0 3,7 6,1 10,8
Гистопатология и иммунология	Неинформативная биопсия ПЛПИ ПЛПИ + облитерирующий флебит ПЛПИ + сториформный фиброз	0 3,7 6,1 13,3
Слезные и большие слюнные железы увеличены	Вовлечение одной железы Вовлечение 2 или более групп желез	5,9 13,8
Грудь и грудная аорта	Перибронховаскулярное или септальное утолщение Паравентебральные ленточные мягкие ткани в грудной клетке	3,8 9,8
Поджелудочная железа и билиарный тракт	Диффузное увеличение поджелудочной железы (меньше лобулярное) Диффузное увеличение поджелудочной железы + капсулярный ободок с уменьшенным усилением	8,0 10,5
Почки	Гипокомплементемия Утолщение почечной лоханки или мягких тканей либо обоих	5,8 8,1
Ретроперитонеум	Диффузное утолщение стенок брюшной аорты Периферические или передне-латеральные мягкие ткани вокруг почечных артерий или повздошных артерий	4,1 7,8

Примечание: ПЛПИ – плотный лимфоплазматический инфильтрат.

Согласно данным третьей фазы COAST-W, иксекизумаб существенно улучшил признаки и симптомы АС у больных, которые ранее не реагировали или не переносили ингибиторы фактора некроза опухоли (иФНО). Это первое исследование, полностью сосредоточенное на пациентах с тяжелыми формами АС. В нем приняли участие 316 больных АС с предыдущим неадекватным ответом (90%) или непереносимостью (10%) на один или два иФНО, которые были отобраны случайным образом. Пациентам назначали 80 мг иксекизумаба подкожно каждые 2 (Q2W) или 4 недели (Q4W) после начальной дозы 80 или 160 мг. Также исследователи использовали магнитно-резонансную томографию (МРТ) для оценки воспаления позвоночника. Первичной конечной точкой был ответ 40% согласно оценке Международного общества спондилоартрита (ASAS-40) к 16-й неделе (Deodhar A. et al., 2018).

Исследование J. Dau et al. (2018) также касалось АС и свидетельствовало о том, что применение статинов совместно с НПВП значительно снижало активность заболевания среди пациентов с АС. Ирина Юрьевна отметила, что специально выделила данное испытание среди прочих, поскольку кардиальная патология при АС приводит к высокому риску смерти у больных. Эксперты изучили данные обсервационного когортного исследования PSOAS, в котором оценивали предикторы АС. Первичным было влияние применения статинов на BASDAI (Bath AS Disease Activity Index – индекс активности АС).

Само по себе использование статинов существенно не снижало показатели BASDAI. Однако анализ взаимодействия, оценивавший влияние НПВП, выявил связь между приемом статинов и показателем эффективности НПВП. В частности, наблюдалось значительное снижение значений BASDAI среди пациентов, применявших НПВП и статины (индекс НПВП составил ≥50%), по сравнению с теми, кто не получал статины.

Стоит отметить, что значительное внимание на конгрессе было уделено терапии ПсА. Новая молекула бимекизумаб – моноклональное антитело, которое нейтрализует как ИЛ-17А, так и ИЛ-17F, существенно улучшает показатели опорно-двигательного аппарата, а также кожных покровов у пациентов с активным ПсА (результаты фазы 2b). В целом 91,7% участников завершили лечение. К 12-й неделе значительно возросла доля пациентов, получавших бимекизумаб, с ответом согласно критериям ACR50 по сравнению с группой плацебо. В частности, ответ по ACR50 был у 26,8% больных, которые использовали 16 мг, 41,5% –160 мг, 46,3% – 160 мг после нагрузки 320 мг и 24,4% – 320 мг на протяжении всего процесса терапии против 7,1% пациентов группы плацебо. В дополнение к ACR50, участники, получавшие бимекизумаб, также имели более высокие показатели ответа по ACR20, ACR70 и PASI90 и с большей вероятностью достигли минимальной активности заболевания и разрешения энтезита (Ritchlin C.T. et al., 2018).

Затем докладчик подробно остановилась на проекте рекомендаций по лечению ПсА.

В терапию ПсА включены следующие нефармакологические и фармакологические методы:

1. Нефармакологические методы: отказ от курения, уменьшение массы тела, массаж, специальные упражнения, трудотерапия, физметоды.

2. Симптоматическое лечение: НПВП, глюкокортикоиды (ГК), локальные инъекции ГК.

3. Базисная терапия и малые молекулы: метотрексат, сульфасалазин, циклоспорин, лефлунамид, апремиласт.

4. иФНО: этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пэгол.

5. Ингибитор ИЛ-12/23 (иИЛ-12/23) устекинумаб.

6. Ингибиторы ИЛ-17 (иИЛ-17): секукинумаб, инксекизумаб, бродалимумаб.

7. CTLA4-Ig абатацепт.

8. Ингибитор янус-киназ тофацитиниб.

Рекомендации по ведению пациентов с активным ПсА, которые ранее не получали терапию, заключаются в следующем. Старт с иФНО более предпочтителен, чем с пероральных малых молекул (ПММ), иИЛ-17 или ИЛ-12/23. Если ПсА все еще активен, необходимо рассмотреть варианты лечения, представленные на рисунке 1. Кроме того, целесообразнее начинать терапию с ПММ по сравнению с иИЛ-17 или иИЛ-12/23. Также старт с метотрексата более предпочтителен, чем с НПВП. Если же ПсА все еще активен, стоит рассмотреть варианты лечения, схематически изображенные на рисунке 2. В дополнение, лучше начинать с иИЛ-17, чем с иИЛ-12/23. В случае если ПсА еще активен, следует рассмотреть альтернативные схемы терапии (рис. 3).

Впервые в рекомендациях были даны четкие определения тяжелых ПсА и псориаза.

Для тяжелого ПсА характерны:

- высокая активность заболевания, которая приводит к ухудшению качества жизни;
- быстрое прогрессирование болезни;
- долговременные повреждения, которые влияют на функцию (например, суставные деформации);
- активный ПсА с множественными проявлениями, в том числе дактиллит, энтезит;
- ограничивающий функцию ПсА в нескольких местах;
- эрозивное заболевание;
- повышение маркеров воспаления, таких как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), связанное с ПсА.

В отличие от ПсА, для тяжелого псориаза характерны:

- 12 баллов и выше по индексу тяжести поражения псориазом (PASI);
- площадь псориатического поражения (BSA) 5-10% и выше;
- достоверное вовлечение специфических областей (лицо, кисти или стопы, волосистая часть головы, ногти, межъягодичная область), где бремя болезни вызывает значительную инвалидизацию;
- нарушение физического или психического функционирования, что может служить основанием для обозначения заболевания от умеренной до тяжелой степени, несмотря на меньшее количество пораженных участков кожи.

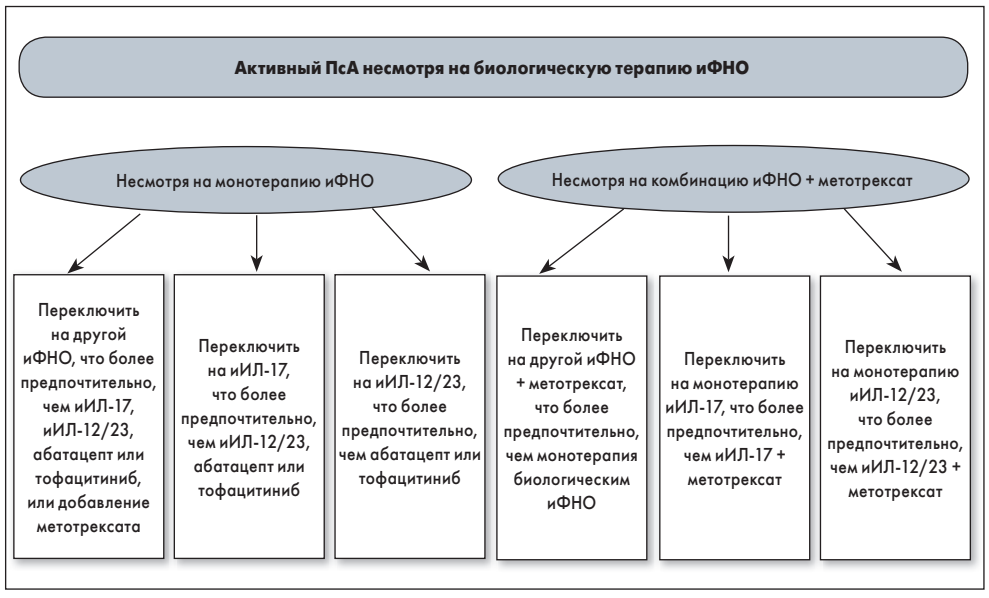


Рис. 1. Рекомендации по лечению пациентов с активным ПсА несмотря на терапию иФНО

Рис. 2. Рекомендации по лечению пациентов с активным ПсА несмотря на терапию ПММ

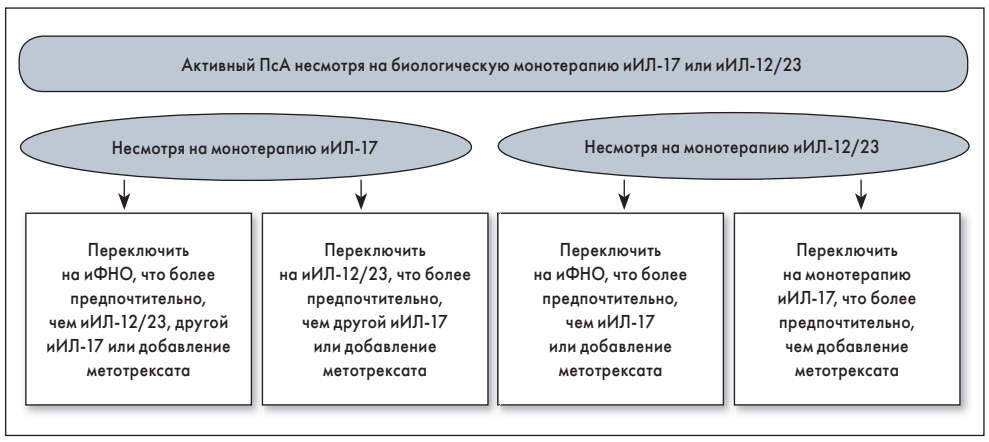


Рис. 3. Рекомендации по лечению пациентов с активным ПсА несмотря на терапию иИЛ-17 или иИЛ-12/23

Также докладчик отметила, что на конференции ACR/ARHP-2018 был озвучен черновой вариант обновленных классификационных критериев гигантоклеточного артериита и болезни Такаясу (ACR совместно с EULAR). После одобрения и принятия данных критериев в документе будет представлена обновленная классификация от 1990 г. Достижения процедур визуализации, таких как ангиография, сосудистое ультразвуковое исследование (УЗИ) и позитронно-эмиссионная томография, показали все ограничения классификационных критериев васкулитов от 1990 г. Обновленные критерии отражают критическую роль методов сосудистой визуализации в диагностике и лечении васкулитов крупных сосудов.

Классификационные критерии гигантоклеточного артериита

Согласно предлагаемым критериям, у пациентов должен быть поставлен диагноз васкулита, возраст составляет ≥40 лет. У больных необходимо установить ≥6 баллов по критериям включения, куда входят следующие клинические признаки (2 балла за каждый): утренняя скованность плеч или шеи, неожиданная потеря зрения, онемение/покалывание/боли в языке или челюсти, новые височные головные боли, болезненность скальпа.

Дополнительные критерии включают сниженный пульс или болезненность височной артерии (1 балл), СОЭ ≥50 мм/ч или СРБ ≥10 мг/л (3 балла), результаты биопсии височной артерии (5 баллов при точном, 2 балла – при возможном васкулите). Критерии по методам визуализации включают симптом ореола височной артерии (5 баллов), двустороннее подмышечное вовлечение (3 балла) и активность на протяжении аорты согласно позитронно-эмиссионной томографии с радиоактивной глюкозой (3 балла).

Классификационные критерии артериита Такаясу

Согласно предлагаемым критериям, пациенты во время установления диагноза васкулита должны иметь возраст ≤60 лет, а также признаки данной патологии при проведении методов визуализации. Более того, у больных следует определить ≥5 баллов по критериям включения, чтобы подойти к пороговому уровню по классификации. Клинические признаки включают женский пол (1 балл), стенокардию или ишемическую болезнь сердца, предположительно связанную с васкулитом (2 балла), и облитерацию нижней или верхней конечности (2 балла).

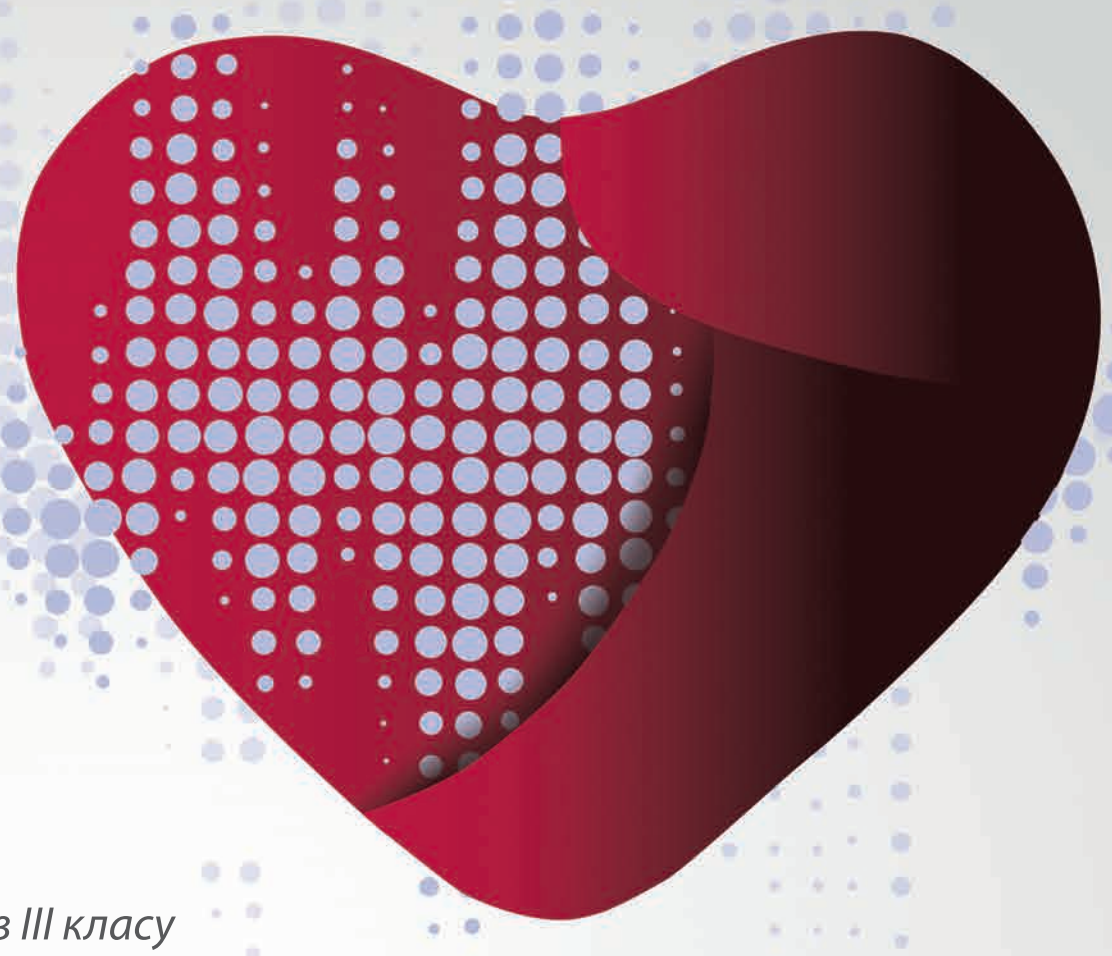
Дополнительные критерии по результатам обследования сосудов: артериальный шум (2 балла), сниженный пульс на руках (2 балла), сниженный пульс или болезненность сонной артерии (2 балла) и разница в систолическом артериальном давлении между руками ≥20 мм рт. ст. (1 балл). Критерии артериита Такаясу также включают данные ангиографии и УЗИ: количество вовлеченных артерий (1 балл за одну, 2 балла – за две, 3 балла – за ≥3 артерии), васкулит, охватывающий парные ветви артерий (1 балл), и вовлечение брюшного отдела аорты с поражением почечных или брыжеечных артерий (3 балла).

В заключение И.Ю. Головач отметила, что осветить весь конгресс очень сложно, но результаты ACR открыты и постепенно публикуются, их можно и нужно читать, изучать и использовать.

Подготовила ***Юлия Паламарчук***

УНІКАЛЬНИЙ МЕХАНІЗМ
АНТИАРИТМІЧНОЇ ДІЇ

АРИТМІЛ



- ***блокада K^+ каналів***
  властивість антиаритмічних препаратів III класу
- ***блокада Na^+ каналів***
  властивість антиаритмічних препаратів I класу
- ***блокада Ca^{2+} каналів***
  властивість антиаритмічних препаратів IV класу
- ***неконкурентна бета-адреноблокуюча дія***

Коротка інформація* про лікарський засіб Аритміл. Лікарська форма. Таблетки. Склад: 1 таблетка містить 200 мг аміодарону гідрохлориду. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Склад: 1 мл препарату містить 50 мг аміодарону гідрохлориду. Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Антиаритмічні препарати III класу. Код АТХ C01B D01.Фармакологічні властивості. Антиаритмічна дія зумовлена збільшенням 3 фази потенціалу дії, головним чином, за рахунок блокади калієвих каналів мембран кардіоміоцитів. Показання таб. Профілактика рецидивів: симптоматичної шлуночкової тахікардії, суправентрикулярної тахікардії, фібриляції шлуночків. Лікування суправентрикулярної тахікардії. Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка. Розчин для ін'єкцій: передсердна аритмія з високою частотою скорочень шлуночків; тахікардія, пов'язана з синдромом Вольффа-Паркінсона-Уайта; задокументована симптоматична шлуночкова аритмія. Серцево-легенева реанімація при зупинці серця. Протипоказання. Гіперчутливість до йоду та/або аміодарону, синусова брадикардія, тяжкі порушення провідності (AV-блокада II і III ступеня) порушення функції щитовидної залози. Спосіб застосування та дози. Лікування зазвичай слід розпочинати з 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8-10 днів, зменшуючи дозу до 200 мг 2 рази на добу протягом наступного тижня. Для в/в введення доза та кратність застосування встановлюється індивідуально залежно від стану та потреб кожного пацієнта. Аритміл можна вводити, тільки розчинивши у 5 % розчині глюкози. Побічні реакції: гемолітична анемія, тромбоцитопенія, брадикардія, розвиток або посилення аритмій, васкуліти, гіпотиреоїдизм, гіпертиреоїдизм, мікровідкладення в епітелії рогівки, невропатія/неврит зорового нерва, хронічні захворювання печінки, ангіоневротичний набряк, екстрапірамідний тремор, ураження нирок, фотосенсибілізація. Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 2, або 5 блістерів у пачці. Упаковка. По 3 мл в ампулі, по 5 ампул у касеті, 1 касета в пачці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23; (044) 497-71-40. www.bcpp.com.ua *Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування РП № UA/1438/02/01 від 28.09.2017 року; № UA/1438/01/01 від 01.08.14. 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.

БХФЗ