



№ 5 (54)
листопад 2017 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639

Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



Академік НАМН України

Володимир Коваленко

Інноваційні стратегії в ревматології та їх імплементація в Україні

Читайте на сторінці 39



Доктор медичних наук, професор

Леонід Воронков

Периферична міопатія як терапевтична «мішень» при хронічній серцевій недостатності

Читайте на сторінці 14



Доктор медичних наук, професор

Максим Соколов

Острый коронарный синдром без элевации сегмента ST: фокус на стратификацию рисков

Читайте на сторінці 26



Доктор медичних наук, професор

Юрій Карпенко

Внезапная сердечная смерть при брадикармиях

Читайте на сторінці 28



Доктор медичних наук, професор

Александр Березин

Индивидуально ориентированный подход к назначению гиполипидемических лекарственных средств

Читайте на сторінці 45



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



Великі можливості великого сартану



Вальсакор®
валсартан 80 мг, 160 мг, 320 мг

Вальсакор® Н
валсартан 80 мг/гідрохлортиазид 12,5 мг,
валсартан 160 мг/гідрохлортиазид 12,5 мг,
валсартан 320 мг/гідрохлортиазид 12,5 мг

Вальсакор® HD
валсартан 160 мг/гідрохлортиазид 25 мг,
валсартан 320 мг/гідрохлортиазид 25 мг

Валодіп

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

Вальсакор Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 40 мг або 80 мг або 160 мг або 320 мг валсартану; Вальсакор Н80: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 80 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортиазиду; Вальсакор Н160: 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортиазиду; Вальсакор НD160: 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлортиазиду; Вальсакор Н320: 320 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортиазиду; Вальсакор HD320: 320 мг валсартану та 25 мг гідрохлортиазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкрита плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТС С09С А03. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 до 18 років. Артеріальна гіпертензія (таблетки 40 мг). Лікування артеріальної гіпертензії у дітей віком від 6 до 18 років. Постінфарктний стан. Лікування клінічно стабільних пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю або асимптоматичною систолічною дисфункцією лівого шлуночка після нещодавно перенесеного (12 годин – 10 днів) інфаркту міокарда. Серцева недостатність. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск яких відповідно не регулюється монотерапією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; підвищена чутливість до будь-якого сульфонамідного препарату; тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки та холестаза; анурія, порушення функції нирок [кліренс креатиніну <30 мл/хв.], гемодіаліз; рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпокальціємія або симптоматична гіперуріємія, вагітність та період годування груддю. **Побічні реакції.** Зниження гемоглобіну, зниження гематокрити, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищена чутливість, включаючи сироваткову реакцію, підвищення калію у сироватці крові, гіпонатріємія, запаморочення, постуральне запаморочення, втрата свідомості, головний біль, безсоння, зниження лібідо, вертіго, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, серцева недостатність, васкуліт, кашель, фарингіт, риніт, синусит. Інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусні інфекції, абдомінальний біль, нудота, діарея, підвищення значень печінкової проби, включаючи підвищення білірубину в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж, міалгія, артралгія, ниркова недостатність та порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, підвищення креатиніну у сироватці крові, підвищення азоту сечовини у крові, астенія, підвищена втомлюваність. **Фармакологічні властивості.** Валсартан – це активний, специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II. Він діє селективно на підтип рецепторів АТ1, відповідальних за відомі ефекти ангіотензину II. Валсартан не пригнічує активності АПФ (відомого також як кініназа II), що перетворює ангіотензин I на ангіотензин II та каталізує розпад брадікініну. Антагоністи ангіотензину II не спричиняють кашлю, оскільки не впливають на активність ангіотензинперетворювального ферменту і не посилюють продукцію брадікініну та субстанції Р. Лікування валсартаном пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводило до зниження артеріального тиску, не впливаючи на частоту серцевих скорочень. В комбінації з гідрохлортиазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Валодіп Склад: Валодіп валсартан 80мг/амлодіпін 5мг № 28, Валодіп валсартан 160мг/амлодіпін 5 мг № 28 Валодіп валсартан 160мг/амлодіпін 10 мг №28, **Лікарська форма:** Таблетки, вкрита плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати інгібіторів ангіотензину II та блокатори кальцієвих каналів. Код АТХ С09D B01. **Показання.** Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодіпіном або валсартаном. Рекомендована доза – 1 таблетка на добу (максимально допустимі дози компонентів препарату – 10 мг амлодіпіну, 320 мг валсартану). **Побічні реакції:** середня частота периферичного набряку, яку визначали в усьому діапазоні доз, становила 5,1%. Небажані реакції, що раніше відзначалися при застосуванні одного з компонентів препарату (амлодіпіну або валсартану), можуть також виникати і при застосуванні препарату Валодіп, навіть якщо вони не були відмічені у ході проведення клінічних досліджень або в постмаркетинговий період. **Побічні дії, що виникають при застосуванні амлодіпіну:** часто – блювання, нечасто – алопеція, порушення ритму роботи кишечника, диспепсія, диспное, риніт, гастрит, гіперплазія ясен, гінекомастія, гіперлікемія, імпотенція, збільшення частоти сечовипускання, лейкопенія, загальне нездужання, зміни настрою, міалгія, периферична невралгія, панкреатит, гепатит, тромбоцитопенія, васкуліт, ангіоневротичний набряк і мультиформна еритема, безсоння. **Побічні дії, що виникають при застосуванні валсартану –** зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокрити, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня калію в сироватці крові, підвищення значення печінкових проб, у тому числі концентрації білірубину в сироватці крові, ниркова недостатність і порушення ниркових функцій, гіпонатріємія, серцева недостатність, підвищення рівня азоту сечовини у крові, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, міалгія, васкуліт, реакції гіперчутливості, у тому числі сироваткова хвороба.

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

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



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

Влияние валсартана на жесткость артериальной стенки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Существует предположение, что действие блокаторов рецепторов ангиотензина 1 типа (БРА), направленное на снижение экскреции альбумина (ЭА) и ингибирование ренин-ангиотензиновой системы (РАС), у таких больных может результативно в кардиоренальную протекцию независимо от антигипертензивного эффекта этих препаратов.

Систолическая артериальная гипертензия (АГ) и сопутствующая ей альбуминурия при СД 2 типа являются достоверными предикторами заболеваемости и смертности от ССЗ и прогрессирующей почечной недостаточности. Данные из недавних исследований свидетельствуют о том, что повышенная жесткость артериальной стенки позволяет прогнозировать риск развития ССЗ точнее, чем традиционные факторы риска (такие как АГ, возраст, пол, СД, курение табака и дислипидемия), и является мощным независимым фактором риска ранней смертности. Поскольку жесткость артерий является главной детерминантой пульсового артериального давления (ПАД), любое ее увеличение может привести к неблагоприятным гемодинамическим эффектам.

Жесткость артериальной стенки оценивается по скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) вдоль аорты на участке от сонных до бедренных артерий. СРПВ считается единственным показателем жесткости артерий, способным прогнозировать клинический исход у больных с СД 2 типа, АГ и терминальной стадией почечной недостаточности. Считается, что на СРПВ оказывают влияние структурные изменения в сосуде, вызванные длительным воздействием высокого кровяного давления, развитие которых может быть замедлено, но не отменено фармакотерапией. Однако в одном из исследований (S.J. Zieman, V. Melnykovsky, 2007) было высказано предположение, что у пациентов с изолированной систолической гипертензией улучшение податливости стенок сосудов можно достичь независимо от изменений периферического АД. Это свидетельствует о том, что кардиоренальная протекция, оказываемая ингибиторами РАС, по крайней мере частично может быть опосредована специфическим лекарственным влиянием на жесткость артериальной стенки и альбуминурию.

В настоящей работе специалисты пытались выяснить, снижает ли БРА валсартан жесткость артериальной стенки у пациентов с СД 2 типа, систолической гипертензией и альбуминурией в большей степени, чем равный ему по силе антигипертензивного эффекта блокатор кальциевых каналов (БКК) амлодипин.

Методы

В 24-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах с использованием активного препарата в качестве контроля приняли участие пациенты в возрасте от 40 до 80 лет. У всех участников имели место диагноз СД 2 типа, повышенный уровень ЭА (соотношение альбумин/креатинин равно 2,5 мг/ммоль у мужчин и 3,5 мг/ммоль у женщин при >3 исследованиях и/или уровень ЭА ≥ 20 мкг/мин в ≥ 2 порциях ночной мочи) и АГ (систолическое АД (САД) на плечевой артерии ≥ 140 мм рт. ст. и ПАД ≥ 60 мм рт. ст.). Критериями исключения служили: диагноз СД 1 типа, клинические или биохимические свидетельства наличия почечной недостаточности (креатинин >150 мкмоль/л), неконтролируемый СД (уровень глюкозы в плазме $>11,1$ ммоль/л или гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) $>10\%$ натощак), наличие заболеваний соединительной ткани, фибрилляции предсердий или других нарушений сердечного ритма, обструктивные или недиабетические поражения почек в анамнезе, микроскопическая либо макроскопическая гематурия, беременность и случаи сердечно-сосудистых или цереброваскулярных событий, возникших за последние 12 мес.

По окончании 4-недельной фазы вымывания, во время которой пациенты принимали селективный агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин (400 мкг/сут), все участники с брахиальным ПАД ≥ 60 мм рт. ст. и САД ≥ 140 мм рт. ст. были рандомизированы для получения валсартана в дозе 160 мг или амлодипина в дозе 5 мг. Спустя 4 нед к валсартану был добавлен гидрохлортиазид (ГХТ) в дозе 25 мг/сут, а доза амлодипина была увеличена до 10 мг. По соображениям безопасности пациенты прекращали участие в испытании, если на фоне исследуемой терапии показатели САД и диастолического АД (ДАД) составляли <100 или ≥ 180 мм рт. ст. и <60 или >110 мм рт. ст. соответственно.

У участников были определены показатели брахиального и центрального АД, в том числе аортальный индекс аугментации (АІх) и величина СРПВ, уровень ЭА, концентрация глюкозы крови, HbA_{1c}, общего холестерина и сывороточного креатинина. Оценка показателей проводилась при рандомизации, а также спустя 3 и 6 мес. Первичной переменной эффективности являлась разница в изменении СРПВ между группами лечения.

Результаты

К ИТТ-популяции был отнесен 131 больной (n=66 в группе валсартан/ГХТ и n=65 в группе амлодипина). Всего исследование завершили 108 пациентов (n=55 и n=53 соответственно). Участники значительно не отличались по исходным антропометрическим, клиническим или биохимическим показателям. Числовые различия в исходных значениях ПАД и САД также не достигали статистической значимости.

К моменту окончания исследования в группе валсартан/ГХТ было зафиксировано увеличение уровня HbA_{1c} с 7,1% ($\pm 1,1\%$) до 7,5% ($\pm 1,3\%$) (p=0,03), тогда как значительных изменений показателя в группе амлодипина выявлено не было: 7,4% (1,1%) – 7,6% (1,4%). Концентрации общего холестерина, холестерина липопротеиновой низкой и высокой плотности, электролитов плазмы и сывороточного креатинина существенно не изменились за время испытания.

В обеих группах имело место значительное снижение брахиального САД, ДАД и ПАД, однако достоверных различий в показателях между

группами лечения не наблюдалось. В группах валсартан/ГХТ и амлодипина среднее (95% доверительный интервал, ДИ) снижение САД составило -23,7 (-28,5; -18,9) vs -19,4 (-24,1; -14,6) мм рт. ст., ДАД -9,4 (-11,9; -6,9) vs -7,3 (-9,8; -4,9) мм рт. ст. и ПАД -14,3 (-17,7; -10,8) vs -12,2 (-15,5; -8,8) мм рт. ст. и было сопоставимым даже после учета исходных различий и предыдущего лечения ингибиторами РАС. Специалисты также не выявили межгрупповых различий в показателях среднего АД и его изменении. Средняя (SD) частота сердечных сокращений у пациентов в группах валсартан/ГХТ и амлодипина была схожей как в начале (77,0 (16,2) vs 75,9 (12,0) уд/мин соответственно), так и в конце исследования (75,9 (13,5) vs 76,5 (10,4) уд/мин соответственно).

Терапия комбинацией валсартан/ГХТ ассоциировалась со снижением от исходного значения средней (95% ДИ) СРПВ на 1,8 м/с (от -2,4 до -1,3 м/с; p<0,0001) по сравнению с 0,7 м/с (от -1,3 до -0,2 м/с) в группе амлодипина (p=0,01; табл.).

Переменная	Валсартан/ГХТ	Амлодипин
СРПВ, м/с		
Исходно	12,5 \pm 2,5	12,0 \pm 2,5
К моменту окончания исследования	10,7 \pm 1,8	11,3 \pm 2,6
Изменение от исходного (95% ДИ)	-1,8 (-2,4; -1,3)	-0,7 (-1,3; -0,2)
Значение p	0,0001	0,01

Средняя (95% ДИ) разница между группами валсартан/ГХТ и амлодипина в изменениях от исходной СРПВ составила -1,1 м/с (от -1,8 до -0,5; p=0,001). После учета изменений ПАД к концу исследования терапевтическая разница в изменении СРПВ равнялась -0,9 м/с (от -1,4 до -0,3; p=0,0019). Подобные различия в оказываемом на СРПВ исследуемыми препаратами эффекте наблюдались уже через 12 нед лечения и сохранялись до конца исследования.

Средние значения АІх, исходно не отличавшиеся между группами (28,2 \pm 7,4% у пациентов, принимавших валсартан/ГХТ, vs 27,2 \pm 7,3% у больных, принимавших амлодипин), к моменту окончания лечения снизились в одинаковой степени в обеих группах (22,7 \pm 8,2% vs 22,8 \pm 7,7% соответственно; p=0,0003 и p=0,0015 для изменений от исходного в группах валсартан/ГХТ и амлодипина).

Исследуемая терапия привела к значительному, но аналогичному снижению центрального САД, ДАД и ПАД в обеих группах. Различия в среднем (95% ДИ) уменьшении показателей центрального САД (-23,6 (-28,7; -18,6) vs 21,1 (-26,0; -16,3) мм рт. ст.), центрального ДАД (-10,4 (-12,9; -7,9) vs -9,1 (-11,5; -6,8) мм рт. ст.) и центрального ПАД (-13,3 (-16,9; -9,7) vs -11,9 (-15,4; -8,5) мм рт. ст.) в группах валсартан/ГХТ и амлодипина соответственно не достигли статистической значимости даже после учета исходных различий в показателях и предшествующего лечения ингибиторами РАС.

На фоне лечения комбинацией валсартан/ГХТ наблюдалось достоверное уменьшение среднего геометрического значения (95% ДИ) ЭА (с 30,8 (20,4; 46,5) до 18,2 (12,5; 26,3) мкг/мин; p<0,0001), в то время как терапия амлодипином приводила к незначительному росту последнего (с 27,5 (17,4; 43,5) до 32,6 (19,5; 54,5) мкг/мин). После корректировки по исходным уровням ЭА и предыдущему лечению ингибиторами РАС полученный результат свидетельствовал о снижении ЭА на 35% в группе валсартан/ГХТ и увеличении последнего на 24% в группе амлодипина (p=0,0004). Изменения уровня ЭА не коррелировали с изменениями СРПВ в обеих группах.

Средние показатели (SD) железозоостанавливающей способности плазмы (FRAP) увеличились с 997,1 (213,6) до 1121,9 (228,0) мкмоль/л при лечении комбинацией валсартан/ГХТ (p=0,0003) и уменьшились с 938,4 (161,9) до 921,4 (180,5) мкмоль/л в группе амлодипина (p=0,11), что свидетельствовало о 16% превосходстве комбинации валсартан/ГХТ над амлодипином (p<0,0001). Специалисты не обнаружили значительных различий в изменениях каких-либо других маркеров функции эндотелия или окислительного стресса.

За весь период испытания не было зафиксировано летальных исходов. Профили безопасности и переносимости исследуемых препаратов были схожими.

Обсуждение

Применение у пациентов с СД 2 типа, систолической АГ и альбуминурией комбинации валсартан/ГХТ способствовало уменьшению СРПВ на 0,9 м/с больше, чем применение амлодипина, несмотря на равный эффект препаратов в отношении снижения брахиального и центрального АД. Полученный результат соответствует разнице в возрасте сосудов в 9 лет. Положительный эффект, оказываемый комбинацией валсартан/ГХТ на СРПВ, наблюдался уже спустя 12 нед терапии и продолжал расти до момента окончания исследования. Лечение амлодипином также приводило к снижению СРПВ, но в значительно меньшей степени и без reductions показателей после 12 нед. Изменения СРПВ не зависели от снижения брахиального и центрального АД и превышали те показатели, которые можно ожидать лишь от антигипертензивного действия исследуемых препаратов, из чего можно сделать вывод,

что состояние артериальной стенки улучшается в большей степени и на более длительный период под воздействием БРА, чем БКК.

Данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с СД 2 типа, систолической АГ и альбуминурией препараты из группы БРА модулируют жесткость артериальной стенки независимо от снижения плечевого и центрального АД и пассивного воздействия кровяного давления на эластичность артерий (без изменения среднего АД), по крайней мере частично объясняют протективный эффект ингибирования РАС в отношении кардиоренальной системы у данной популяции больных.

В настоящем исследовании наблюдалось значительное уменьшение показателей АІх и центрального давления в аорте, являющихся косвенными маркерами жесткости артерий. Поскольку центральное АД определяется главным образом тремя основными факторами: ударным объемом, аортальной жесткостью и отражением пульсовой волны, можно предположить, что лечение комбинацией валсартан/ГХТ могло привести к снижению ударного объема в результате уменьшения конечного диастолического объема и преднагрузки сердца. В противоположность БРА дигидропиридиновые БКК, такие как амлодипин, оказывают ограниченный эффект на преднагрузку сердца и конечный диастолический объем, что объясняет аналогичное влияние на центральное АД и уменьшение АІх, но различное воздействие на СРПВ двух исследуемых вариантов лечения.

В предыдущих испытаниях было продемонстрировано, что повышенная ЭА при СД 2 типа ассоциирована с более высокой СРПВ (частичный результат повышенного АД). У пациентов с СД 2 типа и альбуминурией имеет место чрезмерная активация РАС, в результате чего под действием ангиотензина II происходят различные нарушения в сосудистом русле, ведущие к преждевременным сосудистым и почечным осложнениям. Примером патологических проявлений чрезмерной активации РАС могут служить пролиферация гладкомышечных клеток, фиброз артериальной стенки, накопление и активация воспалительных клеток, а также повышенная проницаемость сосудов. Результаты настоящей работы подтвердили уже имеющиеся данные о том, что монотерапия валсартаном приводит к более выраженному уменьшению альбуминурии по сравнению с монотерапией амлодипином, несмотря на аналогичные антигипертензивные эффекты обоих препаратов. Авторы исследования не обнаружили взаимосвязи между изменением показателей жесткости артериальной стенки и уменьшением альбуминурии при лечении валсартаном, исходя из чего можно предположить, что влияние блокады рецепторов ангиотензина на эти переменные происходит через различные механизмы.

Следует отметить, что альбуминурия в значительной степени обусловлена изменениями давления в микроциркуляторном русле. Кровяное давление и ангиотензин II индуцируют избыточное образование активных форм кислорода в некоторой степени посредством ингибирования NADPH-оксидазы, что может приводить к изменениям проницаемости микрососудов. Интересно, что в настоящем исследовании уровни FRAP, показателя интенсивности антиоксидантных процессов в плазме крови, значительно увеличились на фоне терапии комбинацией валсартан/ГХТ, но не амлодипином.

Выводы

Таким образом, в настоящем исследовании БРА валсартан достоверно уменьшал жесткость артериальной стенки у пациентов с СД 2 типа, систолической АГ, альбуминурией и сохраненной функцией почек при очень высоком риске возникновения ССЗ независимо от снижения брахиального и центрального АД. Поскольку восстановление эластичных свойств артериальной стенки в ответ на антигипертензивную терапию является важным модифицируемым предиктором выживаемости пациентов на терминальной стадии почечной недостаточности, полученные результаты подчеркивают необходимость как можно более ранней терапии БРА, способствующей, помимо снижения АД, уменьшению СРПВ.

По материалам статьи Karaliedde J., Smith A., et al. J. Hypertension, 2008; 51: 1617-1623.

Подготовила Дарья Коваленко

Справка «3У»

На рынке Украины молекула валсартана, а также ее комбинация с ГХТ представлены препаратом Вальсакор компании «КРКА», который выпускается в следующих дозах:
80 мг валсартана – Вальсакор 80;
160 мг валсартана – Вальсакор 160;
320 мг валсартана – Вальсакор 320.

В комбинации с ГХТ:

валсартан 80 мг / ГХТ 12,5 мг – Вальсакор 80Н;
валсартан 160 мг / ГХТ 12,5 мг – Вальсакор 160Н;
валсартан 320 мг / ГХТ 12,5 мг – Вальсакор 320Н;
валсартан 160 мг / ГХТ 25 мг – Вальсакор 160ОН;
валсартан 320 мг / ГХТ 25 мг – Вальсакор 320ОН.

Препарат доказал свою эффективность в снижении уровня АД, а также в отношении влияния на дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска¹.

¹The efficacy and safety of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension – VICTORY. Final report. Data on file. Krka d.d., Novo mesto, Slovenia, 2015.