



№ 6 (37)
грудень 2014 р.
20 000 примірників
Передплатний індекс 37639

Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



Академик
НАМН України
Владимир Коваленко

Итоги года

**2014 год в кардиологии:
год труда и накопления
данных**

Читайте на сторінці **18**



Член-корреспондент
НАМН України
Александр Пархоменко

Итоги года

**2014 год в кардиологии:
год труда и накопления
данных**

Читайте на сторінці **18**



Доктор медицинских наук,
профессор
Елена Митченко

**Современные рекомендации
по диагностике и лечению
семейных дислипидемий**

Читайте на сторінці **19**



Профессор
Андрей Янушевич

**Ведение пациентов
с артериальной гипертензией:
европейский опыт**

Читайте на сторінці **25**



Доктор медицинских наук,
профессор
Александр Дядык

**Лечение системной
красной волчанки:
достижения, проблемы**

Читайте на сторінці **49**

німесулід
Німесил®

30 пакетиків із гранулятом
для приготування суспензії

100 мг у кожному пакетикі
по 100 мг два рази на добу

курс лікування до 15 днів

влучно досягнута ціль

ЦОГ-2



висока гастроінтестинальна безпека¹

**висока антиколагеназна активність,
зменшення деструкції хрящової
тканини²**

**додаткове інгібування IL-1, IL-6,
та ФНП-α³**

Информация про лікарське средство
Нимесил®, Регистрационное свидетельство МЗ України № UA/9855/01/01 от 10.07.2009. Действующее вещество. Нимесулид. Лекарственная форма. Гранулы для приготовления суспензии для перорального применения. В 1 пакете содержится 100 мг нимесулида. Фармакотерапевтическая группа. Нестероидные противовоспалительные препараты. Код АТС M01AX17. Показания. Острый болевой синдром. Симптоматическое лечение остеоартрита с болевым синдромом. Первичная дисменорея. Нимесулид следует применять только в качестве препарата второй линии. Решение о назначении нимесулида необходимо принимать на основе оценки всех рисков для конкретного пациента. Противопоказания. Повышенная чувствительность к нимесулиду или любому компоненту препарата. Гиперергические реакции в анамнезе (бронхоспазм, ринит, крапивница) в связи с применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВП. Гепатотоксическая реакция на нимесулид в анамнезе. Пептическая язва желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, рецидивирующие пептические язвы или желудочно-кишечные кровотечения, цереброваскулярные кровотечения или другие состояния, сопровождающиеся кровотечениями. Значительное нарушение свертываемости крови. Сердечная недостаточность тяжелой степени. Тяжелая почечная недостаточность. Печеночная недостаточность. Детям в возрасте младше 12 лет. III триместр беременности и период кормления грудью. Повышенная температура тела и гриппоподобные симптомы, подозрение на острую хирургическую патологию. Не применять одновременно с другими препаратами, которые могут быть причиной гепатотоксических реакций. Алкоголизм и наркотическая зависимость. Фармакологические свойства. Нимесил - НПВП группы метансульфонилмидов, оказывает противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие. Терапевтический эффект Нимесила обусловлен тем, что он влияет на метаболизм арахидоновой кислоты и снижает биосинтез простагландинов путем ингибирования COX. За счет селективного действия на COX-2 не нарушается синтез простагландинов с цитозотоксическим эффектом в слизистой оболочке желудка, снижается риск развития побочных эффектов. Кроме того, нимесулид уменьшает образование супероксидных анионов нейтрофильными гранулоцитами и угнетает образование свободных радикалов, образующихся при воспалении. Побочные эффекты. Частоту побочных эффектов классифицируют таким образом: очень часто (<1/10); часто (>1/100 и <1/10); иногда (>1/1000 и <1/100); редко (>1/10 000 и <1/1000); очень редко (<1/10 000); неизвестно (невозможно оценить на основании доступных данных). Нарушения со стороны системы крови. Редко: анемия, эозинофилия. Очень редко: тромбоцитопения, панцитопения, пурпура. Со стороны иммунной системы. Редко: повышенная чувствительность. Очень редко: анафилактика. Нарушения обмена веществ и метаболизма. Редко: гиперкалиемия. Психические нарушения. Редко: ощущение страха, нервозность, кошмарные сновидения. Со стороны нервной системы. Иногда: головкружение. Очень редко: головная боль, сонливость, энцефалопатия (синдром Райе). Со стороны органа зрения. Редко: нечеткость зрения. Очень редко: нарушение зрения. Со стороны органа слуха и равновесия. Очень редко: вертиго (головокружение). Со стороны сердечно-сосудистой системы. Иногда: гипертензия. Редко: тахикардия, геморрагия, лабильность АД, приливы. Со стороны дыхательной системы. Иногда: одышка. Очень редко: БА, бронхоспазм. Со стороны ЖКТ. Часто: диарея, тошнота, рвота. Иногда: запор, метеоризм, гастрит. Очень редко: боль в животе, диспепсия, стоматит, окрашивание кала в черный цвет (мелена), желудочно-кишечное кровотечение, язва, перфорация желудка и двенадцатиперстной кишки. Со стороны печени и желчевыводящей системы. Очень редко: гепатит, фульминантный гепатит (в том числе случаи с летальным исходом), желтуха, холестаза. Со стороны кожи и придатков. Иногда: зуд, кожная сыпь, повышенная потливость. Редко: эритема, дерматит. Очень редко: крапивница, ангионевротический отек, отек лица, полиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Со стороны почек и мочевыводящих путей. Редко: дисурия, гематурия, задержка мочевыделения. Очень редко: почечная недостаточность, олигурия, интерстициальный нефрит. Общие нарушения. Иногда: отеки. Редко: слабость, астения. Очень редко: гипотермия. Данные лабораторных исследований. Часто: повышение уровня. Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения препарата. Информация для профессиональной деятельности специалистов здравоохранения. Представительство Berlin-Chemie/Menarini в Украине: 02098, Киев, ул. Березняківська, 29, 7-й этаж. Тел.: (044) 494-33-88; факс: (044) 494-33-89

¹ J.R. Laporte, L. Ibanez, X. Vidal, L. Vendrell and R. Leone. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27(6): 411-420.

² A. Barasciani, N. Franceschini, G. Amicosante, A. Oratore, G. Minisola, G. Pantalone and A. Di Giulio. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423.

³ A. Bennett and G. Villa. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother. 1 (29): 277-286, 2000.

Виробник: Лабораторія Менаріні С.А., Іспанія
РП №UA/9855/01/01
Наказ МОЗ №497 від 10.07.2009

Представництво в Україні:
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29
тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Информация для факсизма



Руководитель отдела симптоматических артериальных гипертензий ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор **Юрий Николаевич Сиренко:**

— В конце года мы всегда подводим итоги и строим планы на будущее. И если сегодня оглянуться назад, то ушедший год воспринимается как очень тяжелый, принесший много бед. Но я предлагаю вспомнить и то хорошее, что он нам принес — открытия в мировой науке, достижения в нашей профессиональной деятельности, наше стремление развиваться, делиться своими знаниями. Все это мы должны взять с собой из уходящего года, и хочется верить, что когда-нибудь мы будем вспоминать его как переломный и главный в жизни нашей страны. Желаю всем мира, любви, здоровья и благополучия! И пусть нам сопутствует удача — она не менее важна для врачей, чем знания и профессионализм.

С Новым годом!



Академик НАМН Украины, директор ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор **Владимир Николаевич Коваленко:**

— Хочу поздравить всех врачей Украины с наступлением Нового года, пожелать здоровья, профессиональных успехов и уверенности в том, что в скором времени на смену сложной политической ситуации в нашей стране придут мир и взаимопонимание. Хочу отметить, что врачи — профессионалы своего дела, всегда честно выполнявшие свой долг, в сегодняшней ситуации демонстрируют высокий патриотизм, стараясь по мере возможностей вносить вклад в установление мира в Украине. Я знаю, что все они неравнодушны к судьбе нашей страны и украинской медицины и стараются приблизить то время, когда мы с гордостью сможем сказать, что наша система здравоохранения соответствует лучшим европейским стандартам. Наши ученые-медики продолжают передавать все накопленные знания и практический опыт новым поколениям врачей. Благодаря работе профессиональных медицинских ассоциаций в настоящее время достигнут высокий уровень знаний практических врачей в области современных достижений медицинской науки, что обуславливает возможности более широкого их внедрения в повседневную клиническую практику. Я уверен, что уже в ближайшие годы эти возможности будут реализованы, но для этого понадобится много сил и терпения.



Президент Української асоціації фахівців із серцевої недостатності, керівник відділу серцевої недостатності ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук, професор **Леонід Георгійович Воронков:**

— Відійшов у історію рік 2014-й — рік серйозних випробувань для нашої Вітчизни, переважна більшість громадян якої обрали європейський, демократичний за своїм змістом, шлях її подальшого розвитку. Кардіологічна громадськість не лишилася осторонь цього процесу, свідченням чого стало започаткування у березні 2014 року Асоціацією кардіологів України громадського руху «Медицина спільнота за єдину суверенну соборну Україну». Сподіваємося, що ця ініціатива, яка набуває подальшого розвитку, стане однією з вагомих «цеглин» у розбудові нашої держави, що наразі стрімко оновлюється. Рік, що минув, як і попередні, був багатим на нові цікаві події у галузі кардіологічної науки та доказової медицини. Ми намагалися регулярно інформувати читачів про найбільш актуальні з них. Окрім публікації науково-практичних матеріалів щодо проблем діагностики та лікування серцевої недостатності, підготовлених провідними кардіологами нашої країни та зарубіжними фахівцями, ми надавали читачеві можливість знайомитися з відповідними «гарячими» новинами з найголовніших клінічних форумів світового, європейського та національного рівнів. Варто згадати, що в 2014 році успішно пройшла чергова, вже четверта за рахунком, щорічна національна конференція з серцевої недостатності. Принагідно маю честь запросити вас на наступну V конференцію Української асоціації фахівців із серцевої недостатності, що має відбутися у м. Києві у квітні 2015 року.

Ми також продовжуємо знайомити вас з інформацією щодо заходів, ініціатив та можливостей фахового навчання (насамперед у режимі онлайн) від Європейської асоціації із серцевої недостатності, асоційованим членом якої є наша відповідна національна організація. Сподіваємося, що це викличе зацікавлення насамперед у молодих кардіологів та інтернастів, адже саме їм належить працювати у новій, європейській за стандартами, Україні.

Прийміть найщиріші привітання з Новим 2015 роком. Мирного вам неба, злагоди в оселях, здоров'я, добробуту, гарної професійної «форми», творчих здобутків!



Заведуюча кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор **Вера Иосифовна Целуйко:**

— В новогоднюю ночь все мы ждем чудес, и самым желанным было бы сейчас воцарение мира и спокойствия в Украине. Пусть в следующем году мы шагнем навстречу будущему, в котором никогда не будет войны, вражды, жестокости и лжи. Всем коллегам желаю мира, добра, душевного тепла, чуткости, здоровья и радости.

Будьте счастливы и любимы!



Член-корреспондент НАМН Украины, научный руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины **Александр Николаевич Пархоменко:**

— Желаю всем врачам в наступающем году терпения и, главное, оптимизма. Только будучи оптимистами, мы можем реализовать свой профессиональный потенциал. История показывает, что в наиболее трудные моменты рождается больше всего открытий, а это значит, что никакие трудности не могут быть оправданием для того, чтобы перестать делать свое дело с полной отдачей, особенно — для врачей.

Несмотря на трудную социально-политическую обстановку, мы должны стараться продолжать жить полной жизнью. В нашей помощи по-прежнему нуждаются люди, и мы по-прежнему находим радость в нашей работе, семьях, детях. Это главное. И, конечно, всем мира, согласия, веры в собственные силы и крепкого здоровья в новом году!





Лізиноприл-ратіофарм

Інгібітор АПФ для лікування артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, гострого інфаркту міокарда, ускладнень з боку нирок при цукровому діабеті



Діюча речовина: 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг, або 20 мг лізиноприлу у вигляді лізиноприлу дигідрату; допоміжні речовини. **Форма випуску.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) прості. Код АТС С09А А03. **Показання до застосування.** Артеріальна гіпертензія; серцева недостатність (симптоматичне лікування); гострий інфаркт міокарда (короткотривале лікування (6 тижнів) гемодинамічно стабільних пацієнтів не пізніше ніж через 24 год після гострого інфаркту міокарда); ускладнення з боку нирок при цукровому діабеті (лікування захворювання нирок у гіпертензивних пацієнтів з цукровим діабетом II типу та початковою нефропатією). **Спосіб застосування та дози.** Лізиноприл необхідно приймати перорально 1 раз на добу, приблизно в однаковий час. Прийом їжі не впливає на абсорбцію таблеток лізиноприлу. Дозу потрібно визначати індивідуально відповідно до клінічних даних пацієнта та реакції артеріального тиску. Лізиноприл можна застосовувати як у якості монотерапії, так і в комбінації з іншими класами антигіпертензивних препаратів. Початкова доза – 10 мг 1 раз на добу. Терапевтична доза – 20 мг 1 раз на добу. Максимальна доза – 80 мг на добу. *Для хворих на артеріальну гіпертензію*, які не можуть припинити лікування діуретиками, терапію лізиноприлом слід починати з початкової дози 5 мг. *Пацієнтам з симптоматичною серцевою недостатністю* слід приймати лізиноприл у якості допоміжної терапії до діуретиків у дозі 2,5 мг 1 раз на добу. Дозування препарату лізиноприл необхідно підвищувати збільшуючи дозу не більш ніж на 10 мг; інтервали між підвищенням дози мають становити не менше 2 тижнів, до найвищої дози, яку переносить пацієнт, максимум до 35 мг 1 раз на добу. *При гострому інфаркті міокарда* лізиноприл застосовують у перші 24 год після появи перших симптомів. Лікування не слід розпочинати, якщо показник систолічного артеріального тиску становить менш ніж 100 мм рт. ст. Початкова доза лізиноприлу – 5 мг перорально, потім – 5 мг через 24 год, 10 мг – через 48 год та 10 мг щоденно. Пацієнтам з систолічним тиском, що не перевищує 120 мм рт. ст. перед початком або під час терапії у перші 3 дні після інфаркту лікування слід розпочинати з нижчої дози – 2,5 мг перорально. *Для хворих на артеріальну гіпертензію з цукровим діабетом II типу та початковою стадією нефропатії* доза лізиноприлу – 10 мг 1 раз на добу, яку у разі необхідності можна збільшити до 20 мг 1 раз на добу для досягнення стійкого артеріального тиску нижче 90 мм рт. ст. *При нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 80 мл/хв)* початкову дозу лізиноприлу необхідно підбирати відповідно до показників кліренсу креатиніну пацієнта (див. Інструкцію, табл. 1). **Побічні реакції.** Запаморочення, головний біль, зміни настрою, парестезія, запаморочення, порушення смакових якостей, порушення сну; ортостатичні ефекти (у т.ч. гіпотензія), інфаркт міокарда та інсульт як можливі другорядні явища при надмірній гіпотензії серед пацієнтів групи ризику, прискорене серцебиття, тахікардія, синдром Рейно, синкопе; кашель; риніт; діарея, блювання, нудота, абдомінальний біль та порушення травлення; висип, свербіж; порушення функції нирок; імпотенція; втома, астенія; підвищення рівня сечовини у крові, рівня креатиніну у сироватці крові, рівня ферментів печінки, гіперкаліємія; та ін. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Лізиноприл – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту. Блокує утворення ангіотензину II та зменшує його судинозвужувальну дію. На фоні дії препарату відбувається зниження артеріального систолічного та діастолічного тиску. Крім того, лізиноприл знижує опір судин нирок та поліпшує кровообіг у нирках. У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект виявляється через 1–2 год після перорального прийому лізиноприлу, максимальний – приблизно через 6–9 год. Стабілізація терапевтичного ефекту спостерігається через 3–4 тижні від початку лікування. Синдром відміни не реєструвався. **Фармакокінетика.** Абсорбція лізиноприлу після перорального введення становить приблизно 25–50%. Одночасний прийом їжі на всмоктування не впливає. Лізиноприл практично не зв'язується з білками плазми крові. Час максимальної концентрації у плазмі крові – 6–7 год. Період напіввиведення – 12 год, який збільшується при нирковій недостатності. Лізиноприл не метаболізується і виводиться із сечею в незміненому вигляді. У разі порушення ренальної функції виведення лізиноприлу знижується пропорційно до ступеня функціональних порушень. У пацієнтів літнього віку (старше 65 років), а також при серцевій недостатності ренальний кліренс лізиноприлу знижується. Лізиноприл виводиться при гемодіалізі. **Умови відпуску.** За рецептом. **Умови зберігання.** Для таблеток по 5 мг: зберігати при температурі не вище 25°C у недоступному для дітей місці. Для таблеток по 10 мг, 20 мг: спеціальні умови зберігання не передбачені. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Р.П. МОЗ України:** №UA/1572/01/01, №UA/1572/01/02, №UA/1572/01/03 від 01.03.2011. **Виробник:** Меркле ГмБХ, Німеччина.

Інформація про лікарський засіб. Характеристики та лікувальні властивості лікарського засобу. Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Затверджено: жовтень, 2014 р. ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»: бульвар Дружби Народів, 19, 5-й поверх, м. Київ, 01042, тел. + 38 044 594 70 80 · www.teva.ua



Довіра до препаратів KRKA — це довіра до європейських інновацій і високої якості

Роксера®

розувастатин
таблетки, вкриті плівковою оболонкою
по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг

Роксера® 15 мг та 30 мг:
унікальні дози — унікальні можливості¹



Роксера® — єдиний розувастатин у 6 дозах, що дозволяє найбільш влучно досягати цілі¹

Роксера®. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Лікарська форма.** Таблетка, вкрита плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМК-КоА-редуктази. Код АТС С10А А07. **Показання.** Гіперхолестеринемія. Первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія. Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. Лікування атеросклерозу. **Діти та підлітки.** Лікування первинної гіперхолестеринемії або змішаної дисліпідемії внаслідок гетерозиготної родинної гіперхолестеринемії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, в тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв); міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень (для доз 30 мг і 40 мг такі фактори включають: помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв); гіпотиреоз; вроджені порушення з боку м'язів; наявність в анамнезі токсичності з боку м'язів, спричиненої іншими інгібіторами ГМК-КоА-редуктази чи фібратами; алкогольна залежність; азіатське походження; супутнє застосування фібратами; вік понад 70 років); супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засобів контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. Таблетку не слід розжовувати або дробити. Таблетку ковтають цілою, запиваючи водою. **Лікування гіперхолестеринемії.** Рекомендована початкова доза становить 5 мг чи 10 мг перорально 1 раз на добу. Підбираючи початкову дозу слід враховувати індивідуальний рівень холестерину у пацієнта та серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. **Дозування при порушенні функції нирок.** Для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції нирок немає необхідності у корекції дози. У пацієнтів з порушенням функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну <60 мл/хв) рекомендована початкова доза становить 5 мг та протипоказані дози 30 мг та 40 мг. Пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок застосування Роксери протипоказано. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. **Загальний стан.** Астенія. **З боку імунної системи.** Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк. **З боку ендокринної системи.** Цукровий діабет (залежить від наявності факторів ризику). **З боку нервової системи.** Головний біль, запаморочення. **З боку травної системи.** Запор, нудота, біль у животі, панкреатит. **З боку шкіри та підшкірної клітковини.** Свербіж, висип та кропив'янка. **З боку скелетно-м'язової системи.** Міалгія, міопатія та рабдоміоліз. **З боку нирок.** Протеїнурія. **З боку печінки.** Збільшення рівня трансаміназ. **Лабораторні показники.** Як і з іншими інгібіторами ГМК-КоА-редуктази, можливе дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинінази. Також можливе підвищення рівнів HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90% максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та підтримується протягом лікування. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10%). Він піддається тільки мінімальному метаболізму на основі P450, і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3, 6 або 9 блістерів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

АТОРИС

таблетки, вкриті плівковою оболонкою
по 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг та 60 мг аторвастатин

нова
доза

нова
доза



Аторис — найбільш призначуваний статин у Європі* з новими можливостями¹

* у Центральній, Східній, Південно-Східній та Західній Європі.

Аторис. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг або 60 мг аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМК КоА-редуктази. Аторвастатин. Код АТС С10А А05. **Показання.** Гіперліпідемія. (Первинна гіперхолестеринемія (гетерозиготна сімейна і несімейна) та змішана дисліпідемія; гіпертригліцеридемія; первинна дисбеталіпопротеїнемія; гомозиготна та гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія). **Попередження серцево-судинних ускладнень. Запобігання серцево-судинним захворюванням.** **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта препарату, захворювання печінки в гострій фазі або при стійкому підвищенні (невідомого генезу) рівнів трансаміназ у сироватці крові в 3 чи більше разів; під час вагітності, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні методи контрацепції. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають у дозі 10–80 мг 1 раз на добу щоденно, в будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальну дози препарату підбирають індивідуально, залежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ, цілі лікування та відповіді. **Побічні реакції.** Побічні ефекти у більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові. **З боку психіки:** кошмарні сновидіння, безсоння. **З боку імунної системи:** алергічні реакції, анафілаксія. **З боку обміну речовин і харчування:** гіперглікемія, гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія, цукровий діабет. **З боку репродуктивної системи та молочних залоз:** розлад статевої функції, імпотенція, гінекомастія. **З боку нервової системи:** головний біль, парестезія, запаморочення, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферична нейропатія. **З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:** біль у горлі та гортані, носова кровотеча. **Інфекції та інвазії:** назофарингіт. **З боку системи крові та лімфатичної системи:** тромбоцитопенія. **З боку органів зору:** затьмарення зору, порушення зору. **З боку органів слуху:** дзвін у вухах, втрата слуху. **З боку метаболізму та харчування:** підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення КФК, гіперглікемія. **З боку травної системи:** запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, блювання, біль у животі, відрижка, панкреатит. **Гепатобілярні порушення:** гепатит, холестаза, печінкова недостатність. **З боку шкіри та підшкірних тканин:** кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, alopecia, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, с-м Стивенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. **З боку кістково-м'язової системи:** міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині, шії, слабкість м'язів, міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендонопатія. **Загальні порушення:** нездужання, пірексія, астенія, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність, пропасниця. **Лабораторні показники:** відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинінази в крові, наявність лейкоцитів у сечі. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ, спричинює виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинок ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин знижує концентрації ЗХС (30–46%), ХС ЛПНЩ (41–61%), аполіпопротеїну В (34–50%) та ТГ (14–33%), спричиняючи варіабельне підвищення ХС ЛПВЩ та аполіпопротеїну А. Крім впливу на ліпиди плазми аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3 або 9 блістерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. **Посилання:** 1. ePharma Market, CEGEDIM, HmR, IMS, INSIGHT HEALTH, INTELLIX, MEDICUBE, PHARMSTANDART, PharmaZOOM 2013.

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна,
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42,
тел.: +380 44 354-26-68, +380 44 354-26-67;
веб-сайт: www.krka.ua, ел. пошта: info.ua@krka.biz

KRKA

60 років

Особенности лечения ишемической болезни сердца у женщин

По материалам научно-практической конференции
«Коморбидность атеросклероза: методы диагностики и лечения» (25 ноября, г. Киев)

Существование гендерных отличий в факторах риска ишемической болезни сердца (ИБС), манифестации, течения и эффективности лечения в настоящий момент не вызывает сомнений, как и тот факт, что эти отличия в значительной мере обусловлены влиянием на сердечно-сосудистую систему женских половых гормонов.

Особенностям течения и терапии ИБС у женщин был посвящен доклад заведующего отделением атеросклероза и ишемической болезни сердца Института терапии им. Л.Т. Малой НАМН У країны, доктора медицинских наук, профессора Владимира Ивановича Волкова.

— ИБС в настоящее время занимает лидирующее место в структуре общей смертности во всем мире, при этом смертность от ИБС у женщин превышает таковую у мужчин и, в отличие от мужской популяции, в женской этот показатель за последние десятилетия продолжает увеличиваться, значительно превышая смертность от рака грудной железы (РГЖ).

Развитие и течение ИБС у женщин характеризуется рядом особенностей, начиная с факторов риска, а именно:

- преобладают модифицируемые факторы риска (гиперхолестеринемия, недостаточная физическая активность, избыточная масса тела);
- риск развития коронарного атеросклероза повышается в 5-7 раз при наличии сахарного диабета, тогда как у мужчин — в 2-3 раза;
- пониженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) имеет большее значение как предиктор ИБС по сравнению с мужчинами (Mosca L. et al., 1999);
- курение у женщин увеличивает риск развития ИБС в 6 раз, а прием оральных контрацептивов усугубляет негативные эффекты курения.

У женщин ИБС развивается в среднем на 10-15 лет позже по сравнению с мужчинами, и основной формой манифестации заболевания является стенокардия, часто — с атипичным болевым синдромом. Следствием недооценки и неправильной оценки болевого синдрома у женщин является так называемый Ентл синдром (Yentl syndrome) — недостаточное использование диагностических и терапевтических процедур и сниженная настороженность врачей в оценке риска коронарных событий в сравнении с пациентами мужского пола. Ситуация осложняется также тем, что нередко результаты тестов с физической нагрузкой у женщин бывают неинформативными, а при проведении коронарографии обнаруживаются интактные коронарные артерии либо отсутствие значимого стеноза.

ИБС у женщин хуже поддается медикаментозной терапии, а исходы оперативного лечения чаще по сравнению с таковыми у мужчин остаются неудовлетворительными. Кроме того, уровень выживаемости после развития наиболее распространенного осложнения ИБС — инфаркта миокарда — в женской популяции более низкий.

На сегодня известно, что эстрогены оказывают значимое влияние на сердечно-сосудистую систему, повышают продукцию NO, обладают самостоятельным вазодилатирующим и метаболическим эффектами и приводят к снижению порога болевой чувствительности у женщин. Кроме того, уровень эстрогенов в крови влияет и на эффективность многих жизненно важных препаратов, применяющихся в лечении ИБС. Так, в условиях дефицита эстрогенов повышается количество бета-адренорецепторов в миокарде, что теоретически может приводить к более выраженному эффекту бета-блокаторов. Доказано, что при приеме пропранолола и метопролола у женщин наблюдаются более высокие концентрации действующих веществ в плазме крови по сравнению с мужчинами, а при одновременном использовании метопролола с препаратами женских половых гормонов снижается его эффективность.

Установлены также более высокая по сравнению с мужчинами биодоступность ацетилсалициловой кислоты (АСК) у женщин, но менее выраженное ингибирование активности тромбоцитов в исследованиях *in vivo*. Спорным остается и вопрос относительно эффективности АСК в первичной профилактике ИБС у женщин: по данным исследования Women's Health Study с участием здоровых женщин, прием АСК в дозе 100 мг/сут не оказывал существенного влияния на риск развития инфаркта миокарда и смерти, за исключением группы женщин старше 65 лет. При этом риск развития кровотечений на фоне лечения АСК был достоверно выше по сравнению с таковым у мужчин.

На сегодня получены также данные о некоторых особенностях применения статинов у женщин. Установлено, что плазменные концентрации статинов у женщин несколько выше, чем у мужчин, но при сопоставимой степени снижения общего ХС и ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) влияние статинов на конечные точки в исследованиях более выражено у мужчин. Немаловажными являются данные о плейотропных эффектах статинов у женщин: в отдельных работах показано снижение риска развития РГЖ на фоне приема статинов, в связи с чем в настоящее время проводятся исследования с целью установить влияние аторвастатина на плотность грудной железы и другие суррогатные точки. Также ожидаются результаты исследования, в котором оценивается эффективность аторвастатина в профилактике РГЖ у пациенток с высоким наследственным риском его развития, и исследования влияния аторвастатина на боль в области малого таза у женщин с эндометриозом.

Сегодня при обсуждении особенностей лечения ИБС у женщин необходимо учитывать возрастающую частоту применения у них заместительной гормональной терапии (ЗГТ), которая является стандартным современным подходом в лечении умеренных и тяжелых симптомов менопаузы. В настоящее время продолжают дискуссии по поводу пользы и рисков, связанных с ЗГТ, что обусловлено противоречивостью результатов клинических многоцентровых рандомизированных исследований в этой области. Так, исследование HERS, в котором изучали безопасность и эффективность комбинированного использования эстрогенов и гестагенов во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин старших возрастных групп (средний возраст 67 лет) с диагностированной ИБС, было остановлено в связи с отсутствием эффективности лечения и увеличением частоты случаев развития ИБС на протяжении первого года терапии. Досрочно было остановлено и исследование WHI (2002) по причине повышения риска развития РГЖ и относительного риска возникновения ИБС, инсульта и тромбоза вен.

Однако ретроспективный анализ исследования HERS показал, что отсутствие ожидаемого позитивного влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему было связано с некорректным отбором пациенток, большинство из которых уже имели длительный период менопаузы и ИБС. Поэтому сегодня не рекомендуется использовать ЗГТ с целью вторичной профилактики ИБС у женщин, а положительное влияние этой терапии на риск развития ИБС следует ожидать при инициации лечения до 60 лет у женщин без признаков ИБС и атеросклероза исходно и с продолжительностью менопаузы не более 6 лет (период терапевтического окна). Эти выводы основаны на результатах ряда исследований, в том числе метаанализа S.R. Salpeter и соавт. (2006), в который вошли 23 рандомизированных исследования.

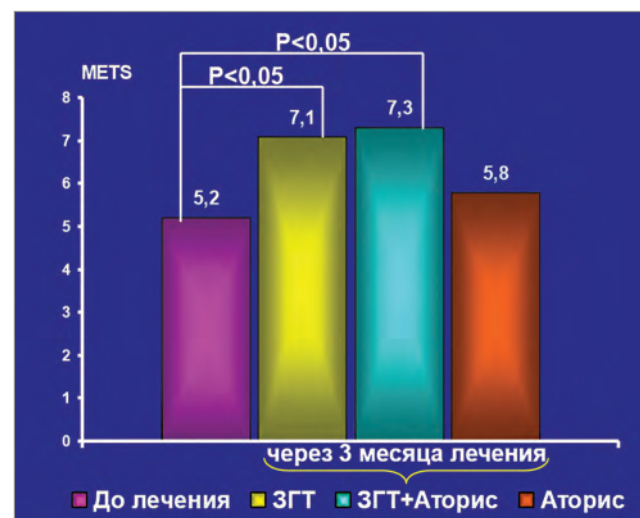


Рис. Влияние ЗГТ в комбинации с аторвастатином (Аторис 20 мг) на толерантность к физической нагрузке у женщин в период постменопаузы



В.И. Волков

Мы не располагаем достаточным количеством данных, чтобы сделать выводы в отношении долгосрочных эффектов ЗГТ у молодых женщин, однако уже известны результаты исследования KEEPS Rational, средний возраст участниц которого составил 48-53 года при продолжительности менопаузы до 3 лет. В этом исследовании наличие и тяжесть атеросклеротического поражения коронарных сосудов оценивали с помощью количественного определения коронарного кальция. Согласно полученным данным у пациенток с низким уровнем кальциевого индекса применение эстрогенов привело к замедлению атеросклеротического процесса. У пациенток с исходно высокими значениями кальциевого индекса отмечено его дальнейшее увеличение.

Таким образом, определенные перспективы для использования ЗГТ в области ранней сердечно-сосудистой профилактики в женской популяции существуют, и тем более нельзя сбрасывать со счетов увеличивающуюся частоту наступления ранней менопаузы у женщин и необходимость приема ЗГТ в таких случаях. В связи с этим актуальным является вопрос о возможных эффектах сочетанного применения ЗГТ и препаратов, стандартно назначаемых с целью профилактики ИБС, в частности статинов.

На сегодня получены данные, которые позволяют предположить наличие у ЗГТ потенцирующего влияния на липидный обмен. Установлено также, что сочетанное применение правастатина, аторвастатина и розувастатина с ЗГТ способствует более выраженному снижению уровня ХС ЛПНП и повышению — ХС ЛПВП при отсутствии влияния на уровень триглицеридов. Крайне важна информация о наличии у статинов способности снижать потенциальное проканцерогенное действие ЗГТ и повышать чувствительность тканей к эстрогенам.

В исследовании, проведенном на клинической базе нашего института, изучались эффекты сочетанного применения ЗГТ (эстрадиол + прогестерон) и статинов — аторвастатина (Аторис, КРКА), розувастатина (Роксера) и симвастатина (Вазилип) у женщин с дислипидемиями, длительностью менопаузы до 6 лет, без признаков ИБС. При оценке симптомов климактерия (с помощью индекса Куппермана и других критериев) через год после начала терапии было установлено, что данная тактика способствует снижению выраженности этих симптомов, и особенно эффективной в этом отношении оказалась комбинация ЗГТ и аторвастатина. Кроме того, через 3 мес наблюдения у пациенток, получавших ЗГТ и аторвастатин, улучшилась переносимость физической нагрузки (рис.) (В.И. Волков, А.С. Исаева, 2012). Эти результаты тем более важны, что у женщин в период менопаузы даже без ИБС толерантность к физической нагрузке снижается.

Таким образом, сочетанное применение ЗГТ и статинов обеспечивает дополнительный вклад в улучшение качества жизни женщин в период менопаузы, кроме того, эти препараты могут потенцировать кардиопротекторные эффекты друг друга. Решение вопроса о назначении ЗГТ с целью предупреждения развития ИБС следует принимать только после корректной оценки всех рисков у женщины, в том числе необходима консультация кардиолога для исключения наличия ИБС.

Подготовила Наталья Очеретяная



ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Особливості перебігу та лікування артеріальної гіпертензії

в осіб з тривожно-депресивними розладами

Т.М. Соломенчук, І.В. Білавка, М.І. Федечко та ін. 46, 48

КАРДІОЛОГІЯ

Особенности лечения ишемической болезни сердца у женщин

В.И. Волков 5

Исследование WIN OVER: эффективность и переносимость олмесартана

в условиях реальной клинической практики 8

Новости конгресса Американской ассоциации сердца 2014 года

М.Н. Долженко, А.О. Нудченко 12-13

Раннее старение сосудов как мишень для терапевтического воздействия:

новый взгляд на проблемы АГ 14-15

Е.П. Свищенко 14-15

2014 год в кардиологии и ревматологии

В.М. Коваленко, А.Н. Пархоменко 18

Новые европейские рекомендации по лечению семейных дислипидемий

Е.И. Митченко 19

Сравнение аписабана и варфарина

у пациентов с фибрилляцией предсердий 20

С.В. Granger, J.H. Alexander, J.J.V. McMurray et al. 20

Артеріальна гіпертензія в сільській популяції України:

поширеність, динаміка, контроль 22-23

І.М. Горбась 22-23

Ведение пациентов с артериальной гипертензией: европейский опыт

А. Янушевич, А. Прейбыш, О.И. Жаринов и др. 25-27

Проект «60+ Кардіо»: трикутник думок 31

Тактические алгоритмы Ассоциации неотложной кардиологической помощи

под редакцией Н. Bueno и Р. Vranckx 32-34

Сучасна кардіоваскулярна профілактика в загальній лікарській практиці:

головні етапи і складові 35-37

Т.М. Соломенчук 35-37

Ведение больных после реваскуляризации миокарда:

фокус на статины и антагонисты альдостерона 39-40

А.Э. Багрий 39-40

Дифференциальная диагностика кардиомиопатии такоцубо

и острого инфаркта миокарда 40-41

Т.Н. Nguyen, J.D. Horowitz 40-41

Влияние терапии квинаприлом

на уровень артериального давления и протеинурию 42-43

А.В. Курята, А.В. Черкасова, И.П. Гармиш 42-43

Мультифокальний атеросклероз: сучасні підходи до лікування

С.М. Стаднік 44-45

С.М. Стаднік 44-45

РЕВМАТОЛОГІЯ

Ініціатива Fit for Work Europe в Україні:

мета, завдання, перспективи 9

В.М. Коваленко 9

Современные методы фармакотерапии гиперурикемии

в лечении подагры и не только 10-11

Н.М. Шуба, Е.Г. Несукай, А.С. Свинцицкий 10-11

Биологическая терапия в ревматологии

В.Н. Коваленко, О.Б. Яременко, И.Ю. Головач и др. 16-17

Безпечність використання глюкокортикоїдів у ревматології

О.П. Борткевич, В.В. Корендович 29-30

Лечение системной красной волчанки: достижения, проблемы

А.И. Дядык, А.Э. Багрий, С.Р. Зборовский 49-50

Лечение ревматических заболеваний с позиции доказательной медицины

В.Н. Коваленко, Е.А. Гармиш, И.Ю. Головач и др. 50-51

Клинико-рентгенологический парадокс анкилозирующего спондилита:

взаимосвязь воспаления, лечения и анкилозирования 52-53

Е.А. Гармиш 52-53

Сучасні засади діагностики та лікування системної склеродермії

А.С. Свинцицкий 57-59

Досвід застосування збагаченої тромбоцитами плазми

в лікуванні остеоартрозу колінних суглобів 60-62

Л.В. Хіміон, О.А. Бур'янов, С.В. Данилюк та ін. 60-62

Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укритими»!
За передплатними індексами:

Здоров'я України

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

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

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день

ПРЕДУКТАЛ® MR

- ✓ Эффективно уменьшает количество приступов стенокардии^{1*}, что подтверждено результатами мета-анализа, с участием более 19 тыс. пациентов²
- ✓ Доказанно улучшает переносимость физических нагрузок^{1*,3}, что позволяет пациенту вести более активный образ жизни
- ✓ Рекомендован Европейскими⁴ (2013) и Украинскими руководствами⁵ (2014) для лечения стабильной ИБС



**В Украине Предуктал MR,
произведенный на заводе Сервье во Франции!**

ПРЕДУКТАЛ® MR (PREDUCTAL® MR)

Состав: 1 таблетка с модифицированным высвобождением содержит 35 мг триметазидина дигидрохлорида. **Фармакотерапевтическая группа:** кардиологические средства. Триметазидин. АТС C01 E B15. **Показания:** взрослым триметазидин показан для симптоматического лечения стабильной стенокардии при условии недостаточной эффективности или непереносимости антиангинальных препаратов первой линии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к триметазидину или любому компоненту препарата; болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие двигательные нарушения; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин). **Способ применения и дозы:** 1 таблетка (35 мг) два раза в сутки во время еды. Препарат принимают перорально утром и вечером. После 3 месяцев лечения необходимо оценить его результаты, в случае отсутствия эффекта триметазидин следует отменить. Пациентам с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) рекомендовано принимать 1 табл. в сутки во время завтрака. **Побочные эффекты.** Часто: головокружение, головная боль, боль в абдоминальной области, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, высыпания, зуд, крапивница, астения. Редко: пальпитация, экстрасистолия, тахикардия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия может сопровождаться недомоганием, головокружением или падением, особенно у пациентов, принимающих антигипертензивные препараты. Частота неизвестна: симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, гипертонус мышц, неустойчивость походки, синдром «беспокойных ног» и другие двигательные расстройства, имеющие отношение к вышеупомянутому), которые обычно проходят после прекращения лечения; нарушения сна (бессонница, сонливость), запор, острая генерализованная экзантематозная пустулезная сыпь, ангионевротический отек, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. Применение при беременности и кормлении грудью: для предотвращения какого-либо риска применение триметазидина в период беременности и кормления грудью не рекомендуется. **Особенности применения:** препарат не следует применять для купирования приступов стенокардии. Его не следует назначать при нестабильной стенокардии или инфаркте миокарда как первичную терапию на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае возникновения приступа нестабильной стенокардии на фоне текущей терапии необходимо пересмотреть состояние пациента и провести коррекцию лечения (медикаментозную терапию; рассмотреть возможность реваскуляризации). Триметазидин может вызывать или усиливать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, гипертонус мышц), которые следует регулярно проверять, особенно у пациентов пожилого возраста. Возможны падения, связанные с неустойчивостью походки или артериальной гипотензией, особенно у пациентов, получающих антигипертензивное лечение. **Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами:** зафиксированы случаи головокружения и сонливости, которые могут влиять на способность управлять транспортным средством. **Фармакологические свойства:** благодаря сохранению энергетического метаболизма в клетках в условиях гипоксии или ишемии триметазидин предотвращает уменьшение содержания АТФ внутри клетки, обеспечивая тем самым надлежащее функционирование ионных насосов и трансмембранного натрий-калиевого тока при сохранении клеточного гомеостаза. **Передозировка:** количество данных относительно передозировки триметазидина ограничено. **Категория отпуска:** по рецепту врача.

Более детальную информацию смотрите в полной инструкции к препарату Предуктал® MR (P/c МЗ Украины № UA/3704/02/01 от 28.03.12 с внесенными изменениями. Приказ МОЗ №528 от 29.07.2014).

1. Michaelides AP et al. Clin Drug Invest. 1997;13:8-14. *Усовершенствованная и единственная зарегистрированная сейчас в Украине форма оригинального триметазидина (p/c МЗ Украины № UA/3704/02/01), изучавшегося в исследовании, биоэквивалентность которого с Предукталом MR доказана, представлена и подтверждена в процессе регистрации. 2. Nicolas Danchin et al, Cardiology 2011;120:59-72 3. Fragasso et al. JACC. 2006;48 (5):992-998 4. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2013. 5. Рекомендації з діагностики та лікування стабільної ішемічної хвороби серця». Київ 2014.

Представительство «Ле Лаборатуар Сервье»: 01054, Киев, ул. Воровского, 24, Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40.
Для дополнительной информации посетите сайт www.servier.ua



Исследование WIN OVER: эффективность и переносимость ольмесартана в условиях реальной клинической практики

Ольмесартан медоксомил – современный блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА), который в прямых сравнительных исследованиях продемонстрировал мощный антигипертензивный эффект, превышающий таковой более «старых» БРА, в частности лосартана, валсартана и ирбесартана. Недавно завершилось масштабное постмаркетинговое исследование ольмесартана WIN OVER, проведенное в условиях реальной клинической практики (Kumbha D. K. et al., 2014).

Целью открытого многоцентрового наблюдательного исследования WIN OVER было оценить эффективность и безопасность ольмесартана у пациентов с впервые диагностированной артериальной гипертензией (АГ), получающих лечение в условиях реальной клинической практики. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте старше 18 лет с диагнозом эссенциальной АГ или АГ с сопутствующими заболеваниями, такими как стенокардия, сахарный диабет, дислипидемия или легкая/среднетяжелая сердечная недостаточность. Критериями исключения были беременность или лактация, гиперчувствительность к ольмесартану, тяжелая сердечная недостаточность, стеноз почечных артерий, клинически значимая печеночная или печеночная недостаточность, варикозная болезнь и симптомная хроническая венозная недостаточность. Кроме того, из участия исключались пациенты, принимающие оральные контрацептивы, нестероидные противовоспалительные препараты, диуретики, вазодилататоры, дигоксин и/или антикоагулянты.

Пациентам, отвечающим вышеуказанным критериям, после предоставления письменного информированного согласия назначали ольмесартан в дозе 20 или 40 мг 1 раз в сутки; титрация дозы дозу скакала по решению лечащего врача. Длительность наблюдения составила 6 мес, на протяжении которых пациенты посещали клинику 6 раз (исходно, через 15 дней, 1 мес, 2 мес, 3 мес и 6 мес).

Первичной конечной точкой было снижение систолического артериального давления (САД) ≤ 140 мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) ≤ 90 мм рт. ст. после 3 и 6 мес терапии ольмесартаном. Оценка эффективности и переносимости проводили лечащие врачи и сами пациенты по завершении 6-месячного периода лечения. Дополнительно фиксировались все побочные эффекты.

Эффективность оценивали по четырехбалльной шкале (4 – очень высокая, 3 – высокая, 2 – удовлетворительная и 1 – низкая), переносимость – как хорошую (побочные эффекты легкие или отсутствуют), удовлетворительную (побочные эффекты средней тяжести) или плохую (тяжелые побочные эффекты или досрочное прекращение терапии).

В целом в исследование было включено 8940 пациентов. Средний возраст участников составил 53 года (11,2% больных – старше 65 лет), мужчин было 65%. Сопутствующий сахарный диабет имели почти 20% пациентов, ишемическую болезнь сердца – 2%. Значительному количеству больных ольмесартан назначался после неэффективной предшествующей терапии другими антигипертензивными препаратами, включая БРА (87,2%), β -блокаторы (14,2%), блокаторы кальциевых каналов (13,8%), диуретики (9,7%), ИАПФ (5,3%), вазодилататоры (2,0%) и другие препараты (13,4%).

Из 8940 пациентов 56,6% принимали ольмесартан в дозе 20 мг/сут, 40,9% – в дозе 40 мг/сут.

Исходные показатели САД/ДАД составили в среднем 164/100 мм рт. ст. Ольмесартан значительно снижал АД на протяжении периода исследования. Статистически значимое снижение САД и ДАД наблюдалось начиная с 15-го дня, при этом выраженность антигипертензивного эффекта продолжала повышаться до завершения исследования (рис. 1). На каждом визите разница (т.е. снижение АД по сравнению с исходным) была статистически значимой.

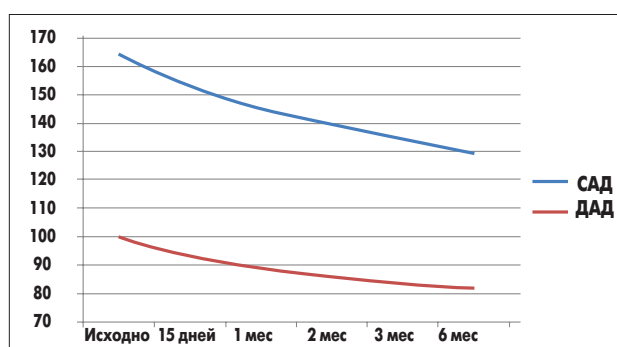


Рис. 1. Снижение САД/ДАД на протяжении наблюдения

Среднее снижение САД по сравнению с исходным в конце 1-го, 3-го и 6-го месяца лечения составило 19,08, 29,79 и 34,53 мм рт. ст. соответственно, среднее снижение ДАД – 11,07, 16,3 и 18,08 мм рт. ст. соответственно.

Процент пациентов, ответивших снижением САД (САД ≤ 140 мм рт. ст.), стабильно увеличивался начиная с 15-го дня и до завершения 6 мес терапии (рис. 2). Аналогичные результаты получены в отношении пациентов, ответивших снижением ДАД (ДАД ≤ 90 мм рт. ст.) (рис. 2).

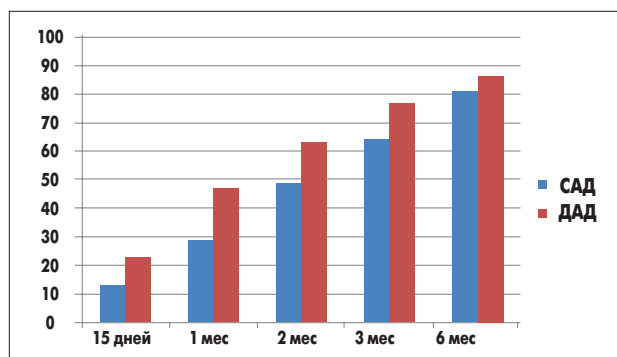


Рис. 2. Процент пациентов, ответивших на терапию ольмесартаном снижением САД/ДАД

Подавляющее большинство пациентов оценили эффективность лечения как высокую или очень высокую, и 96,5% врачей посчитали лечение эффективным (рис. 3).

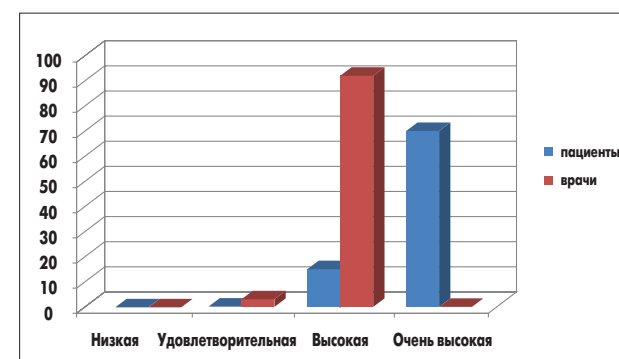


Рис. 3. Эффективность ольмесартана по мнению пациентов и врачей

Безопасность ольмесартана была исключительно высокой – побочные эффекты наблюдались только у 3 (0,08%) пациентов. Ни одного случая серьезных побочных эффектов не зафиксировано. На хорошую переносимость препарата указали 96,49 и 96,48% пациентов и лечащих врачей соответственно (рис. 4).

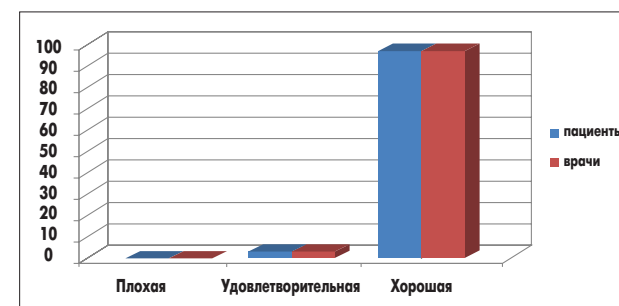


Рис. 4. Переносимость ольмесартана по мнению пациентов и врачей

Таким образом, результаты постмаркетингового исследования WIN OVER подтвердили высокую эффективность и переносимость ольмесартана медоксомила 20/40 мг в условиях реальной клинической практики, что с учетом данных предыдущих рандомизированных контролируемых исследований позволяет рассматривать ольмесартан в качестве препарата первого выбора как у пациентов с впервые диагностированной АГ, так и у больных с АГ, не контролируемой другими антигипертензивными препаратами.

Подготовил Алексей Терещенко

КОММЕНТАРИЙ СПЕЦИАЛИСТА

Доктор медицинских наук, профессор Елена Геннадьевна Несукай (отдел некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины):



– В рекомендациях по лечению АГ Европейского общества кардиологов 2013 г. сартаны – одна из пяти групп препаратов первой линии антигипертензивной терапии. Основным отличием сартанов является наилучший профиль переносимости, который позволяет повысить приверженность к долгосрочной терапии пациента с АГ.

Крупное (почти 9000 пациентов с АГ) обсервационное исследование WIN OVER продемонстрировало эффективность ольмесартана в условиях реальной клинической практики с достаточно высоким уровнем ответа на терапию, который превышал 80%.

Примечательно, что до перехода больных на ольмесартан в данном исследовании существенная часть пациентов уже получала альтернативный сартан. Несмотря на это включение в схему лечения ольмесартана позволило увеличить частоту ответов на антигипертензивную терапию.

Данные этого исследования согласуются с ранее проведенными прямыми и непрямыми сравнениями ольмесартана с другими сартанами. Так, в исследовании (SEVICONTROL), опубликованном в 2014 г. в журнале Clin. Hypertens, было продемонстрировано значительное увеличение количества пациентов, достигших целевых уровней АД при последовательной смене кандесартана в дозе 32 мг на ольмесартан в дозе 40 мг (годом ранее (май 2013 г.) в том же издании было опубликовано результаты исследования, которое представлялось на ежегодной сессии Американского Общества Гипертензии (ASH)

в г. Сан-Франциско. В этом исследовании пациентов, достигших целевого уровня АД на ольмесартане, переводили на альтернативные сартаны (лосартан, валсартан или ирбесартан). При переводе на другой сартан контроль АД ухудшался у каждого пятого участника исследования. В подгруппе пациентов с АГ и сопутствующим сахарным диабетом ухудшение контроля АД наблюдали в каждом третьем случае.

Высокая антигипертензивная эффективность ольмесартана объясняется уникальным механизмом связывания с рецептором ангиотензина II.

Отличие ольмесартана подтверждается и в других прямых сравнительных исследованиях с сартанами по влиянию на индекс массы миокарда левого желудочка и протеинурию.

При сравнении сопоставимых дозировок кандесартана и ольмесартана показано достоверное преимущество последнего в отношении влияния на регресс гипертрофии миокарда при сопоставимом антигипертензивном эффекте препаратов. Одним из возможных объяснений получения таких результатов является дополнительное воздействие ольмесартана на ангиотензинпревращающий фермент II типа и увеличение концентрации ангиотензина-(1-7), оказывающего кардио- и вазопротекторные эффекты.

Не менее интересен и обзор результатов открытой фазы исследования R OADMAP (Follow Up), опубликованный в журнале Американской Ассоциации Сердца (AHA) в 2014 г., в котором принимали участие 1758 больных с АГ и сахарным диабетом.

После окончания основного (заслепленного) этапа исследования, в котором ольмесартан продемонстрировал способность замедлять появление новых случаев альбуминурии, пациенты продолжали антигипертензивную терапию по усмотрению лечащего врача. Наблюдение за данными пациентами осуществлялось на протяжении 3 лет (R OADMAP Observational Follow Up Study). Снижение относительного риска смерти от всех причин составило 63% ($p < 0,166$), появления новых случаев сердечной недостаточности 77% ($p < 0,027$) и ретинопатии – 66% ($p < 0,011$).

Таким образом, на сегодняшний день ольмесартан (Кардосал) является обоснованным выбором у пациентов с АГ и коморбидной патологией.



Ініціатива Fit for Work Europe в Україні: Мета, завдання, перспективи

Упродовж багатьох років розповсюдження неінфекційних хвороб спостерігається в усіх розвинених європейських країнах. Хвороби кістково-м'язової системи (КМС) та сполучної тканини є одними з найбільш поширених неінфекційних захворювань, які значно погіршують стан здоров'я працездатного населення. Ураження КМС не становлять безпосередньої загрози для життя, але є однією з найпоширеніших причин втрати працездатності.

За даними дослідження, проведеного Британським незалежним товариством праці (The Work Foundation), 44 млн працездатних осіб у Європі мають хвороби КМС, отже, наявність проблем зі здоров'ям ставить під питання збереження за ними робочих місць. За оцінками Європейської комісії, хвороби КМС є причиною 50% у сіх невиходів на роботу тривалістю понад 3 дні і 60% випадків постійної непрацездатності. Однак високий рівень трудової зайнятості населення є ключовим фактором забезпечення економічного процвітання будь-якої країни.

Окрім Британського незалежного товариства праці, інші організації, зокрема, Всесвітня декада захворювань кісток і суглобів (Bone and Joint Decade) та Європейська ліга проти ревматизму (The European League against Rheumatism – EULAR), об'єднали зусилля для того, щоб підняти питання захворювань КМС на рівень загальноєвропейської проблеми. Наприклад, у 2009 р. EULAR заснувала Товариство Європарламенту з ревматичних і м'язово-скелетних хвороб (European Parliament Interest Group on Rheumatic and Musculoskeletal Diseases). Пробне запровадження практичних заходів щодо розв'язання цієї проблеми здійснюють у деяких країнах-членах ЄС, зокрема Іспанії, Швеції, Латвії та Великій Британії, однак мова йде про надання цим заходам суспільного пріоритету.

В Україні проблема впливу хвороб КМС на стан здоров'я працездатного населення є також дуже актуальною. Дані, які представлені Міністерством охорони здоров'я України, свідчать, що близько 4 млн українців мають хвороби КМС, і значна частина таких пацієнтів належить до категорії працездатного віку (від 35 до 60 років).

31 жовтня в рамках науково-практичної конференції «Інноваційні технології лікування в ревматології з позиції доказової медицини», що відбулася в м. Києві, перед українськими ревматологами виступив академік НАМН України, директор ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України



(м. Київ), доктор медичних наук, професор Володимир Миколайович Коваленко, який розповів про ситуацію щодо розповсюдженості ревматичних хвороб в Україні, а також про створення коаліції Fit for Work Europe, її завдання та напрямки роботи.

В Україні у 2013 р. зареєстровано 92 842 хворих працездатного віку з ревматичними захворюваннями, з них 1824 (68,8%) особи – з ревматичною гарячкою. У структурі ревматичних хвороб найбільшу питому вагу мають артрози – 33,5% (у 2009 р. цей показник становив 32,0%), ревматоїдний артрит (РА) – 2,9% (у 2009 р. – 3,0%), сольові артропатії – 2,5% (у 2009 р. – 2,4%). У працездатних осіб доля артрозів, РА та сольових артропатій становить, відповідно, 19,0; 2,3 та 1,7% (у 2009 р. 17,5; 2,3 та 1,5%). Таким чином, протягом останніх років кількість працездатних пацієнтів з артрозами збільшилася від 6,3 до 8,9%.

Продовжують зростати показники поширеності та захворюваності анкілозуючого спондиліту, який спричиняє ранню інвалідизацію. У 2013 р. у дорослих пацієнтів зареєстровано 10 481 випадків цього захворювання (28,0 випадків на 100 тис. населення), серед них частка захворювань у працездатних осіб становить 67,2%. Таким чином, за

період 2009-2013 рр. показник поширеності анкілозуючого спондиліту серед дорослих збільшився від 24,8 до 28,0 (12,9%), а захворюваності – від 1,9 до 2,3 (21%). Серед працездатних, відповідно, від 22,1 до 26,2 (18,6%) і від 1,9 до 2,5 (31,6%).

На системний червоний вовчак хворіють переважно молоді працездатні особи – їхня частка становить 65,6% від усіх зареєстрованих.

Аналіз динаміки поширеності хвороб КМС за період 1995-2013 рр. показав, що до 2010 р. відбувалося зростання цього показника в 1,5 раза; після 2010 р. і до 2012 р. – зниження на 1,4%, а у 2013 р. – знов спостерігається збільшення на 0,2%.



Одне з основних завдань ревматологічної служби України – впровадження сучасних підходів до своєчасного виявлення, діагностики та лікування хвороб КМС, медичної реабілітації пацієнтів, покращення доступу до сучасних хворобомодифікуючих методів лікування терапії.

Питома вага хвороб КМС у загальній структурі захворювань зростає з 10,8% у 2009 р. до 11,7% у 2013 р. Сьогодні хвороби КМС займають третє місце в структурі причин первинної інвалідності дорослого населення України (11,1%). Кількість випадків первинної інвалідності серед осіб працездатного віку, пов'язаної з хворобами КМС, у 2013 р. становила 6,0 на 10 тис. дорослого працездатного населення.

Саме тому одне з основних завдань ревматологічної служби України – впровадження сучасних підходів до своєчасного виявлення, діагностики та лікування хвороб КМС, медичної реабілітації пацієнтів, покращення доступу до сучасних хворобомодифікуючих методів лікування терапії.

Українське суспільство також прагне брати активну участь у пошуку

ефективних рішень проблем, пов'язаних із хворобами КМС. Учені, експерти з охорони здоров'я, економісти та благодійні організації планують об'єднати зусилля в боротьбі з хворобами КМС під егідою європейської коаліції Fit for Work Europe.

В Україні вже почали проводити дослідження поширеності та рівня захворюваності на хвороби КМС серед працездатного населення. Результати цих досліджень будуть надані в 2015 р. Це дозволить розрахувати соціально-економічні втрати для держави й обґрунтувати необхідність програм та заходів щодо оптимізації лікування і реабілітації пацієнтів із хворобами КМС.

Наприкінці виступу професор В.М. Коваленко відзначив, що здоров'я населення в цілому є запорукою успішного розвитку суспільства, економічного зростання, соціальної захищеності й політичної стабільності. Головною метою

в галузі охорони здоров'я будь-якої європейської країни є забезпечення працездатності та продуктивності праці її громадянам. Сьогодні треба змінити ставлення до хвороб КМС і перестати вважати, що питання щодо їх лікування та профілактики, є другорядними проблемами. Важливим кроком у цьому напрямку є імплементація ініціативи Fit for Work Europe, яка буде сприяти не тільки скороченню кількості випадків втрати працездатності внаслідок хвороб КМС, але й позитивно впливати на найважливіші макроекономічні показники України (витрати на охорону здоров'я, кількість працездатного населення), а також стимулювати комплексний розвиток системи охорони здоров'я і вдосконалення політики працевлаштування.

Підготувала **Наталія Очеретяна**



Fit for Work Europe – ініціатива, яка сприяє зміні ставлення до людей працездатного віку, які мають хвороби КМС. Лідером цієї коаліції є Британське незалежне товариство праці.

Коаліція Fit for Work Europe відстоює своєчасне медичне втручання в перебіг хвороб КМС, починаючи з 2007 р., коли нею було оприлюднено перший звіт про вплив цих захворювань на ринок праці Великої Британії. Відтоді за посередництва Британського незалежного товариства праці було проведено дослідження у понад 30 країнах Європи, до цього руху долучилися експерти, пацієнти, політики, ключові громадські діячі – всі, хто усвідомлює важливість раннього виявлення, лікування та профілактики хвороб КМС у працездатного населення. Такий підхід сприятиме переведенню хвороб КМС із категорії інвалідизуючих до категорії хвороб, а також дозволить багатьом європейцям зберегти свої робочі місця та вести активне життя. Про це свідчить і успішна дворічна практика раннього медичного втручання для хворих на КМС, яка була впроваджена в м. Мадрид (Іспанія). У цій країні здійснення заходів з ранньої діагностики, належного лікування та повернення до трудової діяльності значно покращило стан здоров'я хворих на КМС, сприяло зниженню частоти невиходів на роботу через хворобу на 39% і зменшил втрату працездатності на 50%, що забезпечило повернення приблизно 11 евро витрат на кожний 1 евро, який був інвестований у цю програму. Засновник і президент коаліції Fit for Work Europe, директор Британського незалежного товариства праці, професор Стивен Беван з цього приводу зауважив:

«Якби таких результатів досягли у всіх країнах ЄС, за нашими оцінками, близько 1 млн працівників могли б виходити на роботу щодня. Це дало б вагоме збільшення продуктивності та значно скоротило б витрати на оплату лікарняних у період, коли країни-члени ЄС перебувають під тиском необхідності заощадження коштів, підвищення темпів економічного зростання, подолання безробіття та не достатньої зайнятості. Навіть якщо очікуване зменшення кількості невиходів на роботу становитиме 25%, а не 39%, за нашими оцінками, щодня зможуть виходити на роботу додатково 640 тис. працівників». Професор С. Беван також відзначив, що, згідно з розрахунками, щорічний збиток від хвороб КМС у всіх країнах ЄС є значним – близько 240 млрд евро щорічно, що відповідає 2% ВВП і є серйозною проблемою для Європи.

Експерти Fit for Work Europe наразі працюють над впровадженням змін щодо ставлення до працівників із хворобами КМС на всіх етапах: діагностики, лікування та реабілітації шляхом проведення й обґрунтування незалежних досліджень за трьома основними напрямками – суспільне значення, клінічні дослідження, економічна складова системи охорони здоров'я. Місія експертів – переконати уряди організувати міжміністерську співпрацю та розподіл коштів і результатів роботи між відповідними міністерствами з метою запровадження програм раннього медичного втручання стосовно хворих на КМС працездатного віку.

Современные методы фармакотерапии гиперурикемии в лечении подагры и не только

Подагра – один из наиболее часто встречающихся видов артрита воспалительного генеза. Эта патология определяется сегодня как системное заболевание, развитие которой связано с воспалением в местах отложения кристаллов мочевой кислоты (МК) у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами. Вопросам эффективной коррекции гиперурикемии была посвящена одна из сессий научно-практической конференции «Инновационные технологии лечения в ревматологии с позиции доказательной медицины», которая состоялась 30-31 октября в г. Киеве.

Профессор кафедры терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Неонила Михайловна Шуба дала определение гиперурикемии и подагре, отметив, что гиперурикемия – это нарушение метаболизма МК с повышением ее уровня в плазме крови >360 мкм/л у мужчин и >320 мкм/л у женщин. Ги-



перурикемия может формировать клинически манифестную подагру – системное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в местах отложения кристаллов моноурата натрия у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами. Подагра является одним из наиболее часто встречающихся артритов воспалительного генеза, ее частота в популяции составляет около 1-2% (западные страны). Заболевание может приводить не только к снижению качества жизни, ограничению активности, но и к смертельным исходам.

Профессор Н.М. Шуба также обозначила факторы риска подагры: модифицируемые, которые включают гиперурикемию, высокопуриновую диету, употребление алкоголя, ожирение, определенные препараты (диуретики), и немодифицируемые – возраст, мужской пол, расовую принадлежность, генетические факторы, хронические заболевания почек. Следует отметить, что употребление пива увеличивает риск возникновения подагры в 2,51 раза, спирта – в 1,6 раза, а употребление вина практически не оказывает влияния на этот показатель. Еще одним важным модифицируемым фактором риска подагры является ожирение. Избыточная масса тела (индекс массы тела, ИМТ, – 25-29,9 кг/м²) увеличивает риск развития подагры в 2,35 раза; при ИМТ 30-34,9 кг/м² риск возрастает в 3,26 раза; а ожирение с ИМТ >35 кг/м² сопряжено с повышением риска подагры в 4,41 раза.

Переход гиперурикемии в подагру проходит определенные стадии. Изначально это асимптомная гиперурикемия, для выявления которой необходимо применять ультразвуковые методы исследования и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Следующая стадия – воспаление и повреждение тканей – проходит с развитием острых перемежающихся атак, впоследствии развивается хроническая тофусная подагра. Системные проявления подагры как тофусной болезни связаны, во-первых, с депонированием кристаллов МК в тканях (связочном аппарате, су стопах, позвоночнике, глазах, субэндокардиально), а во-вторых – с экскрецией МК – в этих случаях развиваются подагрическая нефропатия и подагрическая гастропатия.

Гиперурикемия – важный фактор развития артериальной гипертензии (АГ) (увеличение риска в 2-3 раза в течение 5-7 лет), повреждения почек (увеличение риска в 5 раз в течение 2 лет), прогрессирования IgA-нефропатии.

“ Фебуксостат – непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы, который оказывает мощное гипоурикемическое действие и может быть более безопасным препаратом при непереносимости аллопуринола. ”

Гиперурикемия рассматривается сегодня также как фактор риска развития инфаркта миокарда у пациентов с подагрой (увеличение риска в 2,2 раза). Кроме того, подагра является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой смерти. Частота случаев сердечно-сосудистой смерти на 1000 пациенто-лет без гиперурикемии составляет 4,5; при гиперурикемии – 5,6, при наличии подагры – 10,0.

МК является наиболее мощным эндогенным антиоксидантом (60-70% всей антиоксидантной емкости плазмы), и ее высокий уровень в плазме крови обуславливает нейропротекторный эффект в центральной нервной системе. В то же время длительная гиперурикемия приводит к развитию воспалительных и нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, неврит зрительного нерва.

Образование МК регулируется двумя формами ксантиноксидоредуктазы: ксантиндегидрогеназой (КДГ; конститутивная форма) и ксантиноксидазой (КО; активируется при оксидативном стрессе, является доминирующей формой при иммунном ответе). За счет этих двух форм происходит превращение гипоксантина в ксантин и ксантина – в ураты.

Патогенетическим подходом к коррекции гиперурикемии является применение ингибиторов ксантиноксидазы, которые прерывают патогенетический каскад на этапе превращения гипоксантина в ксантин и, как следствие, способствуют уменьшению образования МК. Кроме того, ингибиторы ксантиноксидазы снижают образование продуктов перекисного окисления липидов. К данной группе препаратов относятся аллопуринол и фебуксостат (Аденурик).

Фебуксостат – непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы, который оказывает мощное гипоурикемическое действие и может быть более безопасным препаратом при непереносимости аллопуринола.

Фебуксостат в дозах 80 или 120 мг имеет большую эффективность в снижении уровня МК по сравнению с аллопуринолом, используемым в дозе 300 мг. Максимально разрешенная доза аллопуринола составляет 800 мг/сут в большинстве стран мира,

однако безопасность его использования в дозах более 300 мг/сут не изучена. Фебуксостат можно безопасно использовать в комплексной терапии подагры и комбинировать с урикозурическими препаратами.

К преимуществу фебуксостата относится также отсутствие необходимости коррекции дозы у пожилых пациентов, у больных с легким нарушением функции печени (рекомендованная доза 80 мг) или с легким/умеренным нарушением функции почек. Нет необходимости коррекции дозы и у больных, принимающих параллельно такие препараты, как колхицин, индометацин, напроксен, гидрохлортиазид, дезипрамин, другие ингибиторы СYP2D6, а также варфарин.

Фебуксостат обладает обширной доказательной базой, включающей три клинических исследования III фазы – APEX, FACT, CONFIRMS – и два открытых расширенных исследования – EXCEL и FOCUS.

В комбинированных исследованиях III фазы FACT и APEX было показано, что фебуксостат эффективен в лечении пациентов с исходно высоким уровнем МК (>600 мкмоль/л). Частота достижения уровня МК <360 мкмоль/л к концу периода наблюдения при применении фебуксостата 80 мг составила 41%, фебуксостата 120 мг – 48%, аллопуринола – 9%. Кроме того, в исследовании APEX было показано, что фебуксостат статистически достоверно более выражено снижает уровень МК по сравнению с аллопуринолом. Фебуксостат продемонстрировал эффективность в коррекции гиперурикемии и у пациентов с нарушением функции почек: снижение уровня МК <360 мкмоль/л при применении фебуксостата в дозе 80 мг было достигнуто в 44% случаев, фебуксостата в дозе 120 мг – в 45% случаев. Аллопуринол у данной категории пациентов не использовали.

Профессор Н.М. Шуба также отметила, что наше понимание гиперурикемии как проблемы за последние 10 лет значительно улучшилось. Безусловно, разработка новейших методов эффективного лечения все еще остается одной из приоритетных задач будущего.



Доктор медицинских наук, профессор Елена Геннадьевна Несукай (отдел некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины») отметила, что с повышенным уровнем МК связаны такие факторы сердечно-сосудистого риска и заболевания, как артериальная гипертензия (АГ), метаболический синдром, нарушение функции почек, эндотелиальная дисфункция, заболевания сосудов, инсульт и сосудистая деменция, повышение уровня маркеров воспаления, окислительный стресс. В настоящее время доказана роль гиперурикемии как независимого предиктора сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных ишемической болезнью сердца, хронической и острой сердечной недостаточностью, АГ. Установлено, что увеличение уровня МК на 50 мкмоль/л от исходного увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 14% и от инсультов – на 34% (Wang J.-G. et al., 2001).

О связи гиперурикемии и АГ свидетельствует тот факт, что повышенный уровень МК выявляется в 40-50% случаев у пациентов с АГ (Vulpitt C., 1975), а при наличии подагры АГ определяется в 50-60% случаев (Wallace S.L., 1975).

Гиперурикемия приводит к развитию АГ за счет прямого влияния на гладкие мышцы и эндотелий сосудов, а также по причине активации ренин-ангиотензиновой системы и усугубления дисфункции эндотелия. Повышение АД при длительном повышении уровня МК в крови может также происходить опосредованно через снижение функции почек, возникновение гиперинсулинемии, окислительного стресса.

Современное понимание роли гиперурикемии в развитии АГ и ее осложнений отражено в рекомендациях по лечению АГ. В частности, в руководстве Американской ассоциации кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) 2011 г. по лечению АГ у пожилых пациентов указывается, что уровень сывороточной МК является независимым прогностическим фактором сердечно-сосудистых событий у этих больных.

! Таким образом, эффективный контроль уровня МК сыворотки крови – один из путей уменьшения распространенности состояний, обуславливающих повышение сердечно-сосудистого риска. Наличие на украинском рынке фебуксостата, получившего одобрение к применению Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) в 2009 г., облегчает эту задачу.



Заведующий кафедрой внутренней медицины № 3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Анатолий Станиславович Свиницкий рассказал об особенностях развития и течения подагры в современных условиях, а также об основных моментах новых международных рекомендаций по лечению этого заболевания.

Сегодня первичная подагра возникает в более молодом возрасте и характеризуется множественным поражением суставов, частыми и длительными обострениями, формированием многочисленных тофусов и выраженной гиперурикемией. Кроме того, отмечается раннее развитие осложнений подагры с вовлечением в патологический процесс почек и органов сердечно-сосудистой системы. Авторы публикаций обращают внимание на то, что у пациентов старших возрастных групп может наблюдаться длительная асимптоматическая гиперурикемия, а у женщин – вовлечение в патологический процесс мелких суставов кистей и быстрое развитие остеофитов.

При обследовании больных с подозрением на подагру следует учитывать, что диагностику этого заболевания может осложнять снижение уровня МК до нормального на высоте обострения (приблизительно у 30-40% пациентов). Кроме того, при сочетании подагры с остеоартритом или другими ревматическими заболеваниями существует вероятность интерпретации тофусов как остеофитов или ревматических узлов.

Причинами отсутствия успеха в лечении подагры могут быть следующие факторы:

- неадекватные дозы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при купировании острого подагрического артрита;

- начало назначения аллопуринола в острый период заболевания без использования НПВП или колхицина;
- недостаточное внимание к медикаментозной гиперурикемии и другим видам вторичной гиперурикемии и подагры, что часто приводит к неправильной диагностике и лечению.

В 2014 г. вышли новые международные рекомендации по ведению пациентов с подагрой, в создании которых приняли участие эксперты из 14 стран Европы, Америки и Океании. Целью новых рекомендаций, созданных в рамках инициативы по мультинациональному сотрудничеству (Evidence, Expertise, Exchange) была максимальная их адаптация для применения в клинической практике.

В соответствии с этими рекомендациями для установления диагноза подагры необходима идентификация кристаллов МК, а в случае невозможности этого основанием могут служить наличие классических клинических признаков (острый артрит первого плюснефалангового сустава, тофусы, быстрый ответ на колхицин и/или выявление характерных признаков при проведении томографического обследования). Эксперты рекомендуют также определение почечной функции у пациентов с гиперурикемией и подагрой и оценку факторов сердечно-сосудистого риска. Для купирования острых приступов подагры рекомендован колхицин (до 2 мг/сут), НПВП и/или глюкокортикоиды (внутрисуставное введение, перорально или внутримышечно в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний и риска неблагоприятных реакций).

В рекомендациях достаточно много внимания уделено базисной терапии подагры, которая включает урикозурические препараты. Указывается, что препарат первой линии — аллопуринол — следует назначать в низкой дозе (100 мг/сут) с шагом титрации в 100 мг каждые 2-4 нед (максимальная доза — 800 мг/сут) до достижения целевого уровня МК <360 мкмоль/л. У пациентов с хронической почечной недостаточностью требуется коррекция дозы аллопуринола на фоне применения системной энзимотерапии. Кроме того, перед началом лечения аллопуринолом необходимо проведение скринингового типирования на аллель HLA-B*5801 — генетический маркер тяжелых неблагоприятных кожных реакций на аллопуринол в популяциях с высокой частотой наличия этого антигена и риском гиперчувствительности на аллопуринол. Развитие токсических эффектов аллопуринола требует его немедленной отмены и назначения других препаратов для урикозурической терапии, например фебуксостата, эффект которого обеспечивается при применении в минимальной дозе 80 мг/сут.

Сравнительный анализ первичных причин преждевременной отмены урикозурических препаратов показал, что в целом частота прерывания терапии аллопуринолом в дозе 300/100 мг/сут выше по сравнению с фебуксостатом в дозах 80 и 120 мг/сут (62% против 34 и 45% соответственно). При этом терапию аллопуринолом гораздо чаще прерывали по таким причинам, как нестабильность лабораторных результатов, отсутствие комплаенса, недостаточность терапии (Schumacher H.R., 2009; Becker M.A., 2009).

Профессор А.С. Свицицкий отметил следующие особенности фармакокинетики фебуксостата:

- связывание с белками плазмы на 99%;
 - устойчивость к влиянию окисляющего статуса кофакторов и обусловленное этим длительное ингибирование ксантиноксидоредуктазы;
 - преимущественный метаболизм в печени;
 - отсутствие влияния на другие ферменты пуринового и пиримидинового обменов.
- Рекомендованная доза фебуксостата 80 мг/сут может быть титрована до 120 мг/сут при уровнях МК ≥360 мкмоль/л на протяжении 2-4 нед. Дальнейшее определение МК можно проводить каждые 6 мес или 1 раз в год.

Докладчик отметил также важную роль немедикаментозных методов в лечении подагры, которые включают:

- диету — уменьшение потребления продуктов, богатых пуринами (красного мяса, печени, моллюсков, бобовых), фруктозамещающих напитков. Диета должна содержать обезжиренное молоко, йогурты, растительные белки и ежедневно — вишню;
 - снижение потребления алкоголя (особенно — пива);
 - снижение массы тела до 1 кг в мес;
 - употребление достаточного количества жидкости пациентами с уролитиазом — более 2 л/сут
 - умеренные физические нагрузки (W. Zhang et al., 2006).
- Критериями эффективности лечения подагры являются следующие факторы:
- снижение показателей МК до нормальных или субнормальных за 6 мес лечения;
 - отсутствие или ослабление атак острого артрита;
 - уменьшение в 2 раза длительности острого периода заболевания (суммарно на протяжении года);
 - отсутствие или размягчение тофусов, приостановление появления новых;
 - улучшение выделительной функции почек, замедление прогрессирования уролитиаза;
 - отсутствие или уменьшение мочевого синдрома.

Таким образом, эффективная и безопасная коррекция гиперурикемии является неотъемлемым аспектом лечения пациентов с подагрой, и обеспечение ее высокой эффективности и безопасности — одна из задач лечащего врача. Учитывая возрастающую роль гиперурикемии как фактора сердечно-сосудистого риска, оптимизация уровня МК крови будет способствовать снижению риска развития осложнений, значительно ухудшающих прогноз пациентов.

Назначение фебуксостата (препарат Аденорик) обеспечивает не только выраженный урикозурический эффект у большинства пациентов, но и является более безопасной альтернативой терапии аллопуринолом.

Удобство применения фебуксостата обусловлено одноразовым режимом приема в течение суток, отсутствием необходимости коррекции дозы у пожилых больных и при легкой/умеренной почечной дисфункции. Очевидно, что преимущества фебуксостата помогут расширить круг пациентов, достигающих целевых значений МК крови и удерживающих этот показатель на стабильном уровне.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцівський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д.м.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданик**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.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. Пасечникова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Л.Г. Розенфельд**, д.м.н., професор, академік НАМН України
- С.С. Страфун**, д.м.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи 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

Медицина газета «Здоров'я України» Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» Засновник — Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України» 21 сторіччя»	
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Володимир Савченко
ШЕФ-РЕДАКТОР	Наталья Очеретяная
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радучич
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Назаренко Ірина Сандул Аліна Пасьонь Ірина Мартиненко Ірина Лесько Олена Дудко Максим Маліков Наталія Дехтар
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Ірина Лесько
ДИЗАЙНЕРИ	Олена Дудко Максим Маліков Наталія Дехтар
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова Іна Голово Зоя Маймескул Андрій Присяжнюк Миріслава Табачук Яна Бойко
АСИСТЕНТ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Івалін Крайчев
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Сергій Бадеха
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	

Саїдоцтво 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.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медицина газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

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

Контактні телефони:
Редакція 521-86-98, 521-86-97
Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86
Відділ передплати та розповсюдження 521-86-98

Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
Підписано до друку 29.12.2014 р.
Замовлення № Наклад 15 000 прим.



Новости конгресса Американской ассоциации сердца 2014 года

В ноябре 2014 года, в г. Чикаго состоялся ежегодный конгресс Американской ассоциации сердца (АНА), который является одним из наиболее весомых по своему информационному вкладу в развитие науки и всегда вызывает интерес мировой медицинской общественности. В рамках этого форума презентуются наиболее важные исследования года в области кардиологии. Традиционно наибольший интерес вызвали **hotline-заседания**, которые в этом году проводились ежедневно. Рассмотрим наиболее актуальные из них, которые в режиме online были опубликованы на сайте www.webcardio.org.

❓ Двойная антитромбоцитарная терапия: чем дольше, тем эффективнее?

Эффективности двойной антитромбоцитарной терапии при применении элютинг-стентов было посвящено исследование DAPT. Согласно новому анализу, основанному на результатах данного исследования, использование элютинг-стентов не ассоциируется с повышением риска тромбоза стента или основных ишемических событий по сравнению с простыми металлическими стентами. По словам автора исследования, распространенное мнение о большей безопасности металлических стентов является мифом.

Исследователи также представили результаты сравнения длительности приема двойной антитромбоцитарной терапии у лиц с установленными металлическими стентами. Как и в анализе, касающемся элютинг-стентов, пациенты были рандомизированы в группу 30- и 12-месячного приема ацетилсалициловой кислоты (АСК) и одного из тиапиридинов. Более длительный прием двойной терапии был ассоциирован со снижением частоты тромбозов стента, однако оно оказалось статистически недостоверным.

Так как в исследовании DAPT были включены больные с элютинг- и простыми стентами, у авторов была возможность сравнить клинические исходы у данных групп участников методом вероятностного анализа.

❓ Всегда ли полезна оксигенотерапия?

Согласно результатам исследования AVOID оксигенотерапия, проводимая пациентам с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с элевацией сегмента ST, ассоциируется с усилением повреждения миокарда и повышением частоты развития аритмий сердца.

Целью исследования была оценка влияния вспомогательной оксигенотерапии у нормоксических пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST на размеры инфаркта миокарда (ИМ). Изначально в исследовании приняли участие 638 больных. После рандомизации в группу оксигенотерапии (n=218) и контрольную группу (n=223) ОИМ был диагностирован у 441 участника. Критериями исключения служили уровень сатурации кислорода <94% по данным пульсоксиметрии, назначение оксигенотерапии до рандомизации, нарушение сознания и отсутствие подтверждения диагноза ОИМ с элевацией ST. У оставшихся в исследовании пациентов отмечались сходные характеристики ОИМ. Первичной и вторичной конечными точками исследования были распространенность некроза по уровням сердечных ферментов, резолюция сегмента ST и выживаемость до момента выписки из стационара.

Участникам обеих групп выполняли первичное коронарное вмешательство. Через 6 мес пациентам проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, а также осуществлялось наблюдение по поводу рецидива острого коронарного синдрома, нарушения ритма сердца и признаков дальнейшего поражения сердечной мышцы.

Согласно полученным результатам у больных, которым назначалась оксигенотерапия, чаще отмечались повторные ИМ и нарушения ритма сердца на фоне повышенных уровней тропонинов. Т акже у этих пациентов отмечалось более выраженное повреждение миокарда по данным МРТ. Несмотря на то что оксигенотерапия рутинно применялась у лиц с подозрением на ИМ практически на протяжении века, авторы сделали вывод, что поддерживающая оксигенотерапия может не приносить абсолютно никакой пользы.

❓ Что эффективнее: изолированное проведение АКШ или АКШ и пластика митрального клапана?

У больных с умеренной ишемической митральной регургитацией (МР), которым проводилось аортокоронарное шунтирование (АКШ), не было отмечено клинических преимуществ в случае одновременного проведения пластики митрального клапана. В то же время у таких пациентов чаще наблюдались побочные неврологические эффекты. Несмотря на то что вшивание кольца для аннулопластики уменьшало МР по сравнению с проведением только АКШ, это не приводило к улучшению клинических исходов через год после операции. Повышение частоты нежелательных неврологических эффектов, вероятно, связано с увеличением длительности операции в связи с необходимостью вальвулопластики.

По мнению исследователей, для получения достоверных результатов необходим более длительный период наблюдения. Возможно, уменьшение МР у некоторых групп прооперированных пациентов приведет к улучшению долгосрочных клинических исходов.

В исследование был включен 301 пациент, страдающий ишемической болезнью сердца с мультифокальным поражением коронарных артерий и умеренной ишемической МР. Участников рандомизировали в группу проведения операции АКШ и группу АКШ с дополнительной пластикой митрального клапана.

К концу первого года наблюдения исследователи не смогли выявить различий между группами как в отношении первичной конечной точки (индекса конечной систолического объема левого желудочка), так и вторичной комбинированной конечной точки, включавшей основные неблагоприятные кардиальные и сосудистые события (смерть, инсульт, необходимость хирургического вмешательства на митральном клапане, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, повышение ее класса по NYHA).

Дополнительная пластика митрального клапана требовала увеличения времени проведения искусственного кровообращения на 57 мин (163 и 106 мин соответственно), более длительного пребывания в стационаре; ассоциировалась с большей частотой серьезных неврологических событий (включая инсульт, транзиторные ишемические атаки и метаболическую энцефалопатию), а также с более частым развитием фибрилляции предсердий. Однако умеренная и тяжелая МР в группе комбинированного лечения к первому году после операции встречалась реже.

❗ Как снизить уровень холестерина липопротеинов низкой плотности при непереносимости статинов: результаты ODYSSEY ALTERNATIVE

Результаты исследования ODYSSEY ALTERNATIVE продемонстрировали, что новый препарат алирокумаб, представляющий собой моноклональные антитела к PCSK9, обеспечивает достоверно более выраженное снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у пациентов с непереносимостью статинов, чем эзетимиб. Т акже в исследовании было показано, что 75% пациентов, у которых была определена непереносимость статинов, могли принимать аторвастатин в низкой дозе (20 мг) без развития побочных эффектов.

Однако при применении алирокумаба по сравнению с аторвастатином в низких дозах отмечалось более значимое снижение уровня ХС ЛПНП. Прием алирокумаба, кроме того, ассоциировался с более редким возникновением побочных явлений со стороны скелетной мускулатуры по сравнению с аторвастатином и эзетимибом.

Авторы отмечают, что многие пациенты, убежденные в непереносимости статинов, на самом деле могут их принимать. Но в случае реальной непереносимости хорошей альтернативой могут быть препараты, влияющие на PCSK9, однако их долгосрочная эффективность и безопасность еще должны быть изучены.

Учитывая тот факт, что алирокумаб является инъекционным препаратом, поднимался вопрос о комплаенсе пациентов. По мнению авторов исследования, инъекционный способ введения препарата не должен существенно повлиять на приверженность больных к лечению, особенно пациентов высокого риска. Это связано прежде всего с осведомленностью больных с высоким уровнем ХС ЛПНП о высоком риске развития у них сердечно-сосудистых катастроф и их готовностью смириться с некоторым дискомфортом в пользу снижения уровня ХС ЛПНП.

Было высказано мнение о недопустимости рутинного применения нового препарата до проведения исследований по клиническим исходам; его следует назначать лишь в случае отсутствия альтернативы, например лицам с семейной гиперхолестеринемией либо непереносимостью статинов.

В исследование ODYSSEY ALTERNATIVE был включен 361 пациент с непереносимостью статинов (согласно медицинским записям) с уровнем ХС ЛПНП ≥ 70 мг/дл и очень высоким сердечно-сосудистым риском или уровнем ХС ЛПНП ≥ 100 мг/дл и умеренным/высоким риском. Исходный показатель ХС ЛПНП составил в среднем 190 мг/дл.

Все участники прошли 4-недельную фазу приема плацебо, по результатам которой из исследования выбыло 47 пациентов, 25 из которых (6,9% всех участников) — в связи с симптомами со стороны скелетной мускулатуры.

В ходе следеющей слепой фазы исследования (длительностью 24 нед) 314 пациентов рандомизировали в группу подкожного введения алирокумаба 75 мг или 150 мг каждые 2 нед (n=126), эзетимиба 10 мг 1 раз в сутки (n=125) либо аторвастатина 20 мг 1 раз в сутки (n=63). По завершении



М.Н. Долженко

этой фазы исследования все пациенты были переведены на алирокумаб.

В течение слепой фазы терапии в группе алирокумаба досрочно прекратили лечение 23% участников, в то время как в двух других группах — по 33% пациентов.

К 24-й неделе исследования у больных, принимавших алирокумаб, отмечалось более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП по сравнению с пациентами, получавшими эзетимиб. Так, средний уровень ХС ЛПНП составил 154 мг/дл в группе эзетимиба и 96 мг/дл в группе алирокумаба. Результаты снижения ХС ЛПНП в группе аторвастатина на презентации представлены не были, однако, по словам главного исследователя, оно составило примерно 30%.

Большинство пациентов (>80%) сообщали о возникновении побочных эффектов, причем это касалось всех 3 групп, однако неблагоприятные эффекты со стороны скелетной мускулатуры реже встречались в группе алирокумаба.

Частота побочных эффектов в открытой фазе лечения алирокумабом (в среднем на протяжении 14 нед) была ниже и составила 56%, причем лишь 3% участников отказались от дальнейшего введения препарата.

❗ Рутинное применение аспирина в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: результаты JPPP

Целью текущего исследования была оценка эффективности и безопасности приема низких доз аспирина для профилактики сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов пожилого возраста с факторами риска атеросклероза.

Авторы предположили, что применение аспирина по сравнению с плацебо будет иметь преимущества в первичной профилактике ССС.

Всего в исследование включили 14 658 пациентов, которых рандомизировали в соотношении 1:1 на две группы: приема кишечнорастворимой формы аспирина в дозе 100 мг 1 раз в сутки (n=7323) и плацебо (n=7335). Все больные также получали стандартные антигипертензивные, гиполипидемические и/или гипогликемические препараты. Исходные характеристики пациентов в обеих группах были сопоставимыми. Примерно 55% участников были старше 70 лет; у 85% отмечалась артериальная гипертензия, у 34% — сахарный диабет и у 72% — дислипидемия; 20% пациентов имели все три фактора риска.

По 13% участников каждой группы на момент исследования курили; у 27% в семейном анамнезе отмечалось раннее развитие сердечно-сосудистого заболевания. Исследование было завершено досрочно в связи с низкой частотой ожидаемых событий.

Частота достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти / ИМ) в группах аспирина и плацебо была одинаковой (2,8 и 3,0% соответственно, относительный риск (ОР) — 0,94; 95% доверительный интервал (ДИ) — 0,77-1,15; p=0,54), так же как и частота смерти от сердечно-сосудистого заболевания (0,86 и 0,78% соответственно, p=0,89) и случаев нефатальных кардиоваскулярных заболеваний (1,65 и 1,64% соответственно,

$p=0,78$). Риск нефатального ИМ (0,3 и 0,6% соответственно, $p=0,019$) и транзиторных ишемических атак (0,26 и 0,49% соответственно, $p=0,044$) был ниже в группе аспирина. Частота серьезных экстракраниальных кровотечений была выше в группе аспирина (0,86 и 0,51% соответственно; ОР 1,85; 95% ДИ 1,22-2,81; $p=0,004$), интракраниальных кровотечений – одинаковой в обеих группах (0,07 и 0,07% соответственно). Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (дискомфорт в области желудка/кишечника, изжога, образование язв, рефлюкс-эзофагит, желудочно-кишечные кровотечения и эрозивный гастрит), как в комплексе, так и по отдельности, чаще встречались в группе аспирина.

Результаты данного исследования продемонстрировали, что применение аспирина не превосходит плацебо в уменьшении частоты ССС в качестве первичной профилактики у пожилых пациентов в Японии. Было выявлено снижение риска нефатального ИМ и транзиторной ишемической атаки, однако при этом возрастал риск экстракраниальных кровотечений (включая желудочно-кишечные) и многочисленных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Как известно, в современных руководствах не рекомендуется рутинное применение аспирина в первичной профилактике ССС.

! Последний шанс эзетимиба? Результаты исследования IMPROVE-IT

Более чем через 9 лет после начала исследования IMPROVE-IT врачи наконец получили ответ на вопрос о клинических результатах применения эзетимиба. Так, добавление эзетимиба к симвастатину у стабильных пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), ассоциировалось с умеренным снижением частоты ССС. За 7-летний период применения комбинации эзетимиба и симвастатина в дозе 40 мг способствовало снижению частоты достижения комбинированной первичной конечной точки (смерти от ССС, ИМ, нестабильной стенокардии, требующей госпитализации, коронарной реваскуляризации или инсульта) на 6,4% по сравнению с применением только симвастатина ($p=0,016$). Абсолютное снижение 7-летнего риска составило 2,0%: 32,7% – в группе эзетимиба/симвастатина и 34,7% – в группе симвастатина.

Если рассматривать отдельные компоненты первичной конечной точки, то данный эффект в основном был обусловлен статистически достоверным снижением риска ИМ и инсульта (табл. 1).

? «Ложка дегтя» в клинической значимости результатов?

Остаются без ответа вопросы о клинической значимости полученных в исследовании IMPROVE-IT результатов, особенно если учесть, что общий эффект лечения оказался достаточно скромным. Также было высказано мнение, что возведение различий в комбинированной конечной точке на высокий пьедестал клинической достоверности стало возможным лишь благодаря большому количеству участников, что является классическим примером несоответствия между статистической достоверностью и клинической значимостью.

Однако так ли значимо снижение на 6% ОР пятикомпонентной конечной точки, учитывая, что уменьшение риска ее развития было достигнуто в основном за счет влияния терапии на нефатальные события? К тому же не ясно, за счет каких типов ИМ – спонтанных или перипроцедурных – было достигнуто снижение частоты события.

Результаты исследования свидетельствуют о снижении ОР ИМ на 13%, а ишемического инсульта – на 21%.

Интересно также отметить, что с момента старта исследования IMPROVE-IT в кардиологии произошли значительные перемены. Как известно, симвастатин является гиполипидемическим препаратом с умеренной интенсивностью действия, и на сегодняшний день его применение уже не так распространено. Более того, для категории пациентов, участвовавших в исследовании IMPROVE-IT, современные американские руководства рекомендуют назначение высокоинтенсивной статинотерапии – аторвастатина в дозе 80 мг либо розувастатина в дозе 40 мг. Открытым остается вопрос, насколько эффективным и безопасным может быть добавление эзетимиба именно к этим гиполипидемическим препаратам.

? Краугольный вопрос двойной анти-тромбоцитарной терапии: какая продолжительность наиболее оптимальна?

На научной сессии АНА были представлены 4 исследования, посвященные сравнению различной длительности двойной антитромбоцитарной терапии после установки элютинг-стента. Оказалось, что результаты исследований существенно различаются, в связи с чем сформулировать единую рекомендацию относительно длительности проведения терапии невозможно.

Рассмотрев все полученные сведения, большинство экспертов сошлись во мнении, что при определении длительности двойной антитромбоцитарной терапии важно решить два вопроса: как защитить пациента от тромбоза стента и, более глобальный, – как обеспечить вторичную профилактику коронарной болезни сердца?

В отношении предотвращения тромбоза стента имеющиеся данные свидетельствуют о том, что прием двойной антитромбоцитарной терапии на протяжении 6 мес является безопасным в плане вероятности развития кровотечений, особенно у пациентов низкого риска с установленным современным стентом. Однако в случае наличия у больного высокого ишемического риска более полезным может быть длительный прием препарата – возможно, даже на протяжении всей жизни.

Наиболее масштабное исследование по данной проблеме – DAPT – с участием почти 10 тыс. пациентов было проведено совместно с FDA с целью окончательно решить вопрос о длительности антитромбоцитарной терапии после установки стента. В данном исследовании сравнивались 12- и 30-месячный прием тенопиридинол (клопидогреля или прасугреля) в дополнение к АСК. Пациенты высокого ишемического риска и высокого риска кровотечений в исследование не включались.

Оказалось, что при более длительном приеме двойной терапии снижается риск тромбоза стента и ИМ (связанного и

не связанного с тромбозом стента), хотя при этом повышается частота кровотечений умеренной тяжести. Особенно интересно является тот факт, что увеличение частоты ишемических событий наиболее выражено в первые 3 мес после прекращения приема тенопиридинол независимо от длительности их применения, что наводит на мысль о целесообразности продолжения терапии, возможно, в течение всей жизни.

В качестве самостоятельного исследования TL-PAS был представлен анализ результатов отдельной группы участников исследования DAPT – пациентов с установленным стентом Taxis, которым был назначен прасугрель. Оказалось, что у этой группы больных отмечалось более выраженное снижение частоты ишемических событий при более длительном приеме двойной терапии, а также выраженное увеличение частоты неблагоприятных событий при отмене тенопиридинол.

В других представленных европейских исследованиях было акцентировано внимание на более коротких сроках приема антитромбоцитарной терапии. Как в исследовании ISAR-SAFE, так и в испытании ITALIC не было выявлено достоверных различий в частоте ишемических и геморрагических событий между группами участников, принимавших антитромбоцитарные препараты на протяжении 6 мес и более длительный период. Оба исследования были прекращены досрочно в связи с трудностями набора пациентов и низким уровнем событий. Тем не менее был сделан вывод о том, что 6-месячный прием двойной антитромбоцитарной терапии не уступает по эффективности более длительному применению, особенно у пациентов с низким риском будущих событий.

В комментариях отмечается, что большинство преимуществ, представленных в исследовании DAPT, связано со снижением частоты ишемических событий, не ассоциированных с тромбозом стента, то есть полученные результаты отражают в основном эффективность вторичной профилактики. Это подтверждают данные наблюдения в более ранних исследованиях CREDO и TRILOGY ACS, продемонстрировавшие, что у пациентов с ишемической болезнью сердца обоснованной может быть именно длительная двойная антитромбоцитарная терапия. В европейских исследованиях главной целью было изучение вопроса о предотвращении событий, связанных с тромбозом стента, у больных с низким риском. Следовательно, исследования ISAR-SAFE и ITALIC, равно как и ранее проведенные испытания, продемонстрировали, что можно безопасно отменять двойную терапию после 6 мес приема, если у пациента есть факторы риска кровотечения.

Также отмечается, что в европейских исследованиях чаще, чем в исследовании DAPT, использовались стенты III поколения, а также регистрировались очень низкие уровни событий.

В общей сложности в исследованиях приняла участие более 35 тыс. пациентов. Полученные результаты не дали ответа на вопрос, какая длительность двойной антитромбоцитарной терапии – 6, 12, 24 или 30 мес – считается оптимальной. Итоговое мнение одного из экспертов, с которым согласились и другие, звучит примерно так: если у пациента установлен стент нового поколения и вы хотите отменить прием двойной терапии после 6 мес лечения, то можете это сделать. Но если у пациента отмечаются множественные ишемические факторы либо установлен стент Taxis, продолжать терапию следует в течение длительного периода, а возможно, и на протяжении всей жизни пациента.

! Сердечно-легочная реанимация: результаты исследования PARAMEDIC

Результаты данного исследования показали, что механические компрессии не имеют преимуществ в отношении 30-дневной выживаемости больных.

По мнению исследователей, несмотря на то что применение устройств для механической сердечно-легочной реанимации (СЛР) не улучшает выживаемость, оно имеет некоторые практические преимущества, такие как безопасность и качество проведения СЛР в условиях движущегося автомобиля скорой помощи на этапе транспортировки пациента в специализированное отделение.

Авторы отмечают, что на сегодняшний день примерно 1 из 12 пациентов с внегоспитальной остановкой сердца выживает и после госпитализации возвращается домой. Несмотря на все успехи современной медицины, основополагающими факторами выживаемости больного являются проведение компрессий груди с достаточной глубиной и частотой, полное расправление грудной клетки между компрессиями и избежание задержки и перерывов в проведении компрессий. Иногда соблюдение всех этих правил может представлять трудности (из-за недостаточного количества медицинских работников, проводящих СЛР, вследствие усталости, необходимости выполнения других задач).

Устройства для механических компрессий изначально разрабатывались с целью автоматизации и возможного улучшения качества догоспитальной СЛР. В данном исследовании применялся аппарат LUCAS-2.

Ранее было опубликовано исследование LINC, в котором оценивалась эффективность применения данного аппарата в контексте нового алгоритма реанимации. Результаты исследования показали, что механические компрессии в рамках нового алгоритма не повышают эффективность по сравнению с обычной СЛР.

Целью исследования PARAMEDIC было изучение применения аппаратной СЛР в реальных условиях на этапе скорой помощи и сравнение со стандартной СЛР у пациентов с нетравматической внегоспитальной остановкой сердца.

Первичной конечной точкой исследования была выживаемость к 30-му дню после клинической смерти.

Всего были проанализированы случаи СЛР у 4471 пациента, 1652 из которых были рандомизированы в группу СЛР с применением аппарата, а 2819 больных составили контрольную группу: им должна была проводиться стандартная СЛР с ручными компрессиями грудной клетки.

Результаты в отношении первичной конечной точки представлены в таблице 2.

Конечная точка	LUCAS-2, n=1652 n (%)	Ручная СЛР, n=2819 n (%)	Скорректированное ОШ (95% ДИ)
30-дневная выживаемость	104 (6)	193 (7)	0,86 (0,64-1,15)

В отношении вторичных конечных точек – возобновления спонтанного кровообращения, успешной реанимации и выживаемости на протяжении 3 мес – также не было отмечено достоверных различий. Интересно, что при оценке функции мозга по шкале Cerebral Performance Categories незначительное преимущество наблюдалось как раз в случае проведения стандартной СЛР.

В комментариях к исследованию отмечались различные предложения по поводу необходимости обучения медицинского персонала навыкам использования устройств для механических компрессий, поднимались вопросы о неоптимальном проведении ручных компрессий во многих случаях, а также высказывались мнения о том, что на сегодняшний день рано говорить о целесообразности применения устройств для механических компрессий при проведении закрытого массажа сердца.

Таблица 1. Первичная конечная точка и ее отдельные компоненты (частота событий за 7 лет)

Клинические исходы	Симвастатин, n=9077 (%)	Эзетимиб/симвастатин, n=9067 (%)	p
Первичная конечная точка (смерть от ССС, ИМ, нестабильная стенокардия, коронарная реваскуляризация, инсульт)	34,7	32,7	0,016
Смерть от всех причин	15,3	15,4	0,782
ИМ	14,8	13,1	0,002
Инсульт любого типа	4,8	4,2	0,052
Ишемический инсульт	4,1	3,4	0,008
Нестабильная стенокардия	1,9	2,1	0,618
Коронарная реваскуляризация	23,4	21,8	0,107

Раннее старение сосудов как мишень для терапевтического воздействия: новый взгляд на проблемы АГ

Человек стар настолько, насколько стары его сосуды.
W. Osler

Процесс раннего старения сосудов напрямую связан с повышением артериального давления (АД); старение сосудов во многом определяет появление сердечно-сосудистых заболеваний.



Проблема достижения контроля АД в Украине и в мире остается актуальной, несмотря на большое количество терапевтических средств. Каким образом сегодня на практике можно предотвратить раннее старение сосудов, рассказывает научный руководитель от дела гипертонической болезни ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Евгения Петровна Свищенко.

? Какие структурные изменения происходят в сосудах с возрастом?

Морфологические изменения в сосудах, связанные с возрастом, в первую очередь появляются в крупных артериях эластического типа. Благодаря способности к эластическому расширению эти сосуды обеспечивают депонирование определенного объема крови во время систолы и его высвобождение во время диастолы, что позволяет поддерживать непрерывный ток крови по сосудам. У пружинящих стенок аорты и других крупных сосудов благодаря наличию в этих сосудах большого количества эластических волокон позволяет стенкам артерий растягиваться до необходимого объема и возвращаться в исходное состояние. Таким образом обеспечивается поддержание необходимого уровня давления во время диастолы. Период полужизни эластических волокон составляет около 40 лет, их разрушение вследствие гемодинамического и метаболического повреждения является необратимым процессом. Разрушение (фрагментация) эластических волокон с возрастом сопровождается их замещением более жесткими коллагеновыми волокнами, кальцификацией, диффузным утолщением комплекса интима-медиа и увеличением внутреннего диаметра сосудов. Эти патологические изменения объединяют термином «артериосклероз», который следует отличать от атеросклероза, несмотря на частое сочетание указанных процессов.

С возрастом вследствие присоединения артериальной гипертензии (АГ) происходят изменения и в мелких артериях и артериолах – резистивных сосудах, в стенках которых преобладает гладкомышечный слой. Процессы гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток медиального слоя сосудистой стенки приводят к уменьшению просвета мелких сосудов.

! В результате ремоделирования резистивных сосудов увеличивается общее периферическое сопротивление, что поддерживает стабильное повышение АД.

Морфологические изменения артерий эластического типа в виде артериосклероза приводят к их функциональным изменениям: повышается жесткость стенок артерий, ухудшаются их депонирующая и буферная функции, снижается уровень кровотока в диастолу, что приводит к снижению диастолического АД (ДАД). Наряду с этим морфологические и функциональные изменения сосудов приводят к повышению систолического АД (САД). Это обусловлено увеличением скорости пульсовой волны, ранним возвратом отраженной волны к корню аорты и суммацией прямой и отраженной волн крови, результатом чего являются **увеличение объема крови в систолу и повышение САД.**

? Что такое раннее старение сосудов? Почему важно предотвратить их преждевременное старение?

Старение сосудов, сопровождающееся повышением их жесткости и ухудшением эластических свойств, – процесс физиологический в том случае, если происходящие изменения соответствуют возрасту человека. Однако ремоделирование сосудов может происходить в ускоренном темпе. Преждевременное изменение морфологических и функциональных свойств сосудов называют синдромом **раннего старения сосудов** (так называемый Early Vascular Aging – EVA-синдром). Доказано, что повышение жесткости сосудов, особенно в молодом возрасте, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 2-3 раза (Y. Ben Schlomo et al., 2011).

Для предотвращения преждевременного старения сосудов важно выделить факторы, ускоряющие их старение. Это повышение АД, курение, повышенный уровень холестерина, малоподвижный образ жизни и сахарный диабет.

Главным маркером повышения жесткости артерий является скорость пульсовой волны. Этот параметр (в норме не превышающий 10 м/с) считают основным клиническим показателем старения сосудов и золотым стандартом для оценки состояния эластических свойств артерий. В клинике при недоступности инструментальных методов измерения скорости пульсовой волны составитель представление об этом параметре можно по уровню пульсового АД (ПАД) – высокое ПАД указывает на увеличение жесткости артерий. Доказано, что скорость пульсовой волны имеет большое прогностическое значение: при повышении скорости пульсовой волны у пациентов с АГ существенно снижается выживаемость (S. Laurent et al., 2001).

Успешная борьба с ранним старением сосудов возможна только при условии эффективного воздействия на факторы, способствующие преждевременному возникновению морфологических изменений в сосудистой стенке. Наиболее доказанное благоприятное действие оказывает лечение АГ. Поскольку наличие гипертензии усугубляет патологические процессы, влияющие на состояние сосудов, усиливается системное вялотекущее воспаление, нарушаются функции сосудистого эндотелия, происходит активация ренин-ангиотензиновой

системы (РАС). Ультразвуковые исследования сонных артерий у здоровых лиц и пациентов с АГ наглядно демонстрируют, что морфологические изменения в сосудах появляются намного раньше при наличии повышенного АД.

Таким образом, синдром раннего старения сосудов требует своевременного выявления и проведения мероприятий, направленных на замедление этого процесса, в первую очередь контроля АД с самого начала заболевания.

? Какие существуют терапевтические подходы влияния на процесс старения сосудов?

Доказано, что замедление ремоделирования сосудов возможно при достижении стабильной нормализации АД, при этом наиболее эффективны для уменьшения скорости пульсовой волны и давления в аорте препараты, угнетающие активность РАС. Активность последней в тканях сосудов с возрастом увеличивается. У пожилых людей содержание в стенке сосудов компонентов РАС – ангиотензиногена, ренина, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), химаз, участвующих в образовании ангиотензина II, – возрастает в несколько раз. Кроме того, препараты, угнетающие активность РАС, способствуют снижению активности системного воспаления, которым сопровождается прогрессирование течения АГ. В одном из исследований С. Koz (2009) с участием пациентов с АГ, которых лечили ингибитором АПФ (ИАПФ) периндоприлом в течение 2 мес, наблюдали 3-кратное снижение уровня медиаторов воспаления – интерлейкина (IL) 1 α , IL-1 β , С-реактивного белка, а также значительное уменьшение показателей туморнекротического фактора- α . На фоне снижения в крови концентрации медиаторов воспаления отмечалось улучшение эластических свойств аорты и ее депонирующей функции. Терапия периндоприлом позволила снизить индекс жесткости аорты и увеличила показатель растяжимости аорты почти в 2 раза. Таким образом, назначая антигипертензивную терапию с целью замедления или профилактики старения сосудов, врач должен в первую очередь выбирать препараты, эффективно угнетающие активность РАС.

Выбирая блокатор РАС, следует помнить, что не все антигипертензивные препараты в одинаковой степени влияют на жесткость сосудов. Эта проблема приобрела большую актуальность, и за последние годы проведено несколько десятков исследований, направленных на ее изучение.

! Убедительные доказательства эффективности в снижении жесткости сосудистой стенки получены для ИАПФ периндоприла. Именно этот препарат применяли в наиболее ранних исследованиях в данной области.

В исследовании CO MPLIOR лечение пациентов с АГ периндоприлом в течение 6 мес сопровождалось снижением скорости пульсовой волны с 11,5 до 10,5 м/с, т. е. практически нормализацией этого показателя. Применение периндоприла способствовало уменьшению соотношения стенка/сосуд благодаря уменьшению толщины комплекса интима-медиа в исследовании N.K. Thybo и соавт. (1995).

? Какая терапия способна замедлить процессы раннего старения сосудов?

Сегодня признанный факт, что большинство пациентов с АГ нуждаются в раннем назначении эффективной комбинированной терапии, при этом одним из ее компонентов у таких больных должен быть препарат, угнетающий активность РАС. Второй компонент такой комбинации также должен обладать доказанной эффективностью в улучшении свойств сосудистой стенки для обеспечения потенцирующего вазопротекторного эффекта. Одной из рациональных антигипертензивных комбинаций, согласно современным международным рекомендациям по лечению АГ, является комбинация ИАПФ и антагониста кальция.

Доказано, что такая комбинация эффективнее других, например ИАПФ + диуретик или β -блокатор + диуретик, улучшает показатели, характеризующие жесткость сосудов, в первую очередь уровень ПАД в аорте и скорость пульсовой волны. Помимо мощного вазодилатирующего эффекта, способствующего уменьшению периферического сопротивления сосудов, ИАПФ и антагонисты кальция обладают более выраженной по сравнению с диуретиками и β -блокаторами способностью уменьшать ремоделирование стенки мелких сосудов, а именно отношение стенки / просвет сосуда (метаанализ A. Rosei, 2009).

Комбинация ИАПФ и амлодипина продемонстрировала преимущества синергического действия этих препаратов в снижении жесткости сосудов. Наиболее крупное (с участием

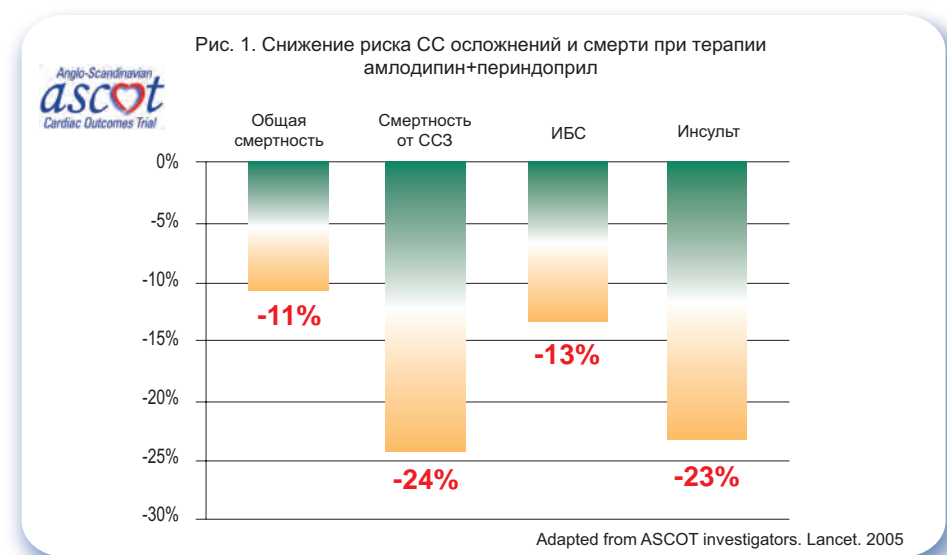
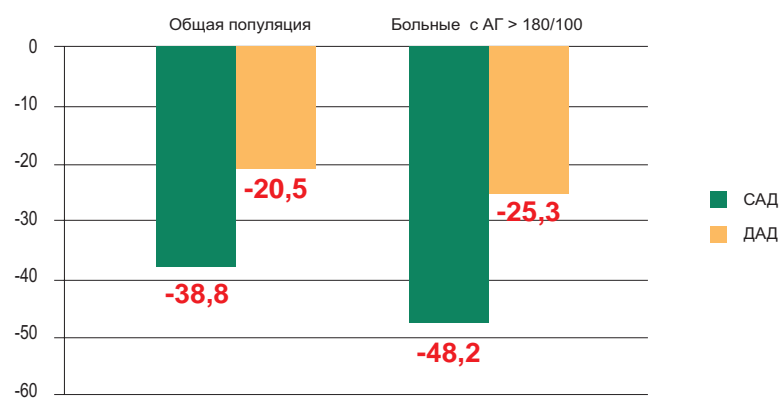


Рис. 2. Снижение АД у больных АГ в исследовании ПЕРСПЕКТИВА при терапии Би-Престариумом



свыше 2 тыс. пациентов) и единственное оцененное конечные точки (общую смертность, инфаркты, инсульты) — это исследование SAFE, организованное в рамках крупного проекта ASCOT. В исследовании ASCOT применение комбинации периндоприла и амлодипина способствовало снижению риска общей смертности на 11%, кардиоваскулярной — на 24%, инсультов — на 23% по сравнению с комбинацией β-блокатора атенолола и диуретика (рис. 1). Именно это исследование в значительной степени повлияло на европейские рекомендации по лечению АГ 2013 года. Исследование SAFE было организовано с целью проверки гипотезы о том, что позитивные клинические результаты исследования ASCOT в отношении прогноза в значительной степени обусловлены способностью комбинации периндоприла и амлодипина улучшать эластические свойства сосудов и снижать центральное САД и ПАД. К тому же исследование ASCOT-SAFE — единственное, оцененное взаимосвязь снижения центрального АД благодаря вазопротекторному действию комбинации амлодипин + периндоприл с улучшением показателей смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости.

Данная гипотеза полностью подтвердилась при сопоставимом снижении АД на плече в группах пациентов, принимавших обе комбинации препаратов, лечение комбинацией периндоприла и амлодипина обеспечило более выраженное снижение центрального САД (в среднем за 4 года разницы в снижении составила 4,3 мм рт. ст.).

Таким образом, комбинация периндоприла и амлодипина соответствует всем современным требованиям, предъявляемым к антигипертензивным препаратам, которые назначаются с целью уменьшения жесткости сосудистой стенки и предотвращения преждевременного старения сосудов.

Клинические результаты по улучшению прогноза, полученные в исследовании ASCOT, на фоне применения комбинации периндоприла и амлодипина не удалось повторить ни в одном исследовании с использованием других комбинаций ИАПФ и антагонистов кальция. Успех этой комбинации обусловлен уникальными свойствами и синергичным действием ее компонентов — периндоприла и амлодипина. Комбинация периндоприла и амлодипина обеспечивает выраженный вазопротекторный эффект, заключающийся в уменьшении толщины комплекса интима-медиа, улучшении эластических свойств крупных и мелких сосудов, что приводит к снижению скорости пульсовой волны, уменьшению центрального САД и ПАД и выраженности периферического сосудистого сопротивления, как результат — позволяет нормализовать функционирование сосудов. Лечение комбинацией периндоприла и амлодипина позволяет влиять на все факторы, способствующие уменьшению ремоделирования сосудистой стенки и предупреждению преждевременного старения сосудов. В Украине оригинальная фиксированная комбинация периндоприла аргинина и амлодипина зарегистрирована как Би-Престариум®.

Мощный вазодилататорный эффект Би-Престариума обеспечивает выраженную антигипертензивную эффективность у пациентов с любой степенью АГ, длительный стабильный контроль АД, что позволяет в будущем снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений.

Эффекты комбинации периндоприла и амлодипина подтверждены в украинских

многоцентровых исследованиях. Так, в исследовании ПЕРСПЕКТИВА перевод пациентов с АГ, не достигших контроля АД на другой терапии, на Би-Престариум® с индивидуальным подбором дозы обеспечил дополнительное снижение АД в среднем на 38,8/20,5 мм рт. ст. При этом у тяжелых больных АГ наблюдалось более выраженное дополнительное снижение АД — на 48,2/25 мм рт. ст. (рис. 2).

В другом украинском исследовании, ПЕРФЕКТ, длительная терапия Би-Престариумом в течение года позволила снизить АД до целевых значений у пациентов с исходным средним уровнем АД 165/95 мм рт. ст. В этом исследовании уже через 2 мес терапии средний уровень АД достиг целевых цифр и составил 136/80 мм рт. ст. Через год после начала лечения почти у 87% больных удалось достичь целевых цифр АД ниже 140/90 мм рт. ст. При этом достигнутые целевые цифры АД ниже 140/90 мм рт. ст. сохранялись стабильными в течение года.

Практическим врачам при решении вопроса о выборе антигипертензивной терапии важно помнить о необходимости опираться на данные доказательной медицины. Сегодня существует новый терапевтический подход для достижения контроля АД — раннее назначение эффективной антигипертензивной терапии, которая позволит предотвратить процессы преждевременного старения сосудов.

С этой точки зрения, Би-Престариум® является обоснованным выбором для больных с АГ, так как он обеспечивает нормализацию АД, достижение длительного контроля АД и улучшение прогноза благодаря своим специфическим сосудодилататорным эффектам.

Подготовила Наталья Очеретяная



Информация предназначена для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику

БИ-ПРЕСТАРИУМ

Периндоприла аргинин+амлодипин, 1 таб/день

Показания — артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца

Для пациента с АД ≥ 160/100 мм рт. ст. Би-Престариум



- ✓ Быстро снижает АД¹
- ✓ Поддерживает контроль АД длительно^{2*}
- ✓ Защищает сосуды пациента^{3-6*}

Би-Престариум. Состав: Би-Престариум 5 мг/5 мг — действующее вещество периндоприла аргинина 5 мг (что соответствует 3,395 мг периндоприла) и амлодипина бесилата 5 мг (что соответствует 5 мг амлодипина); Би-Престариум 10 мг/10 мг — действующее вещество периндоприла аргинина 10 мг (что соответствует 6,79 мг периндоприла) и амлодипина бесилата 10 мг (что соответствует 10 мг амлодипина). Код АТС С09В В04. Показания: артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (если необходимо лечение периндоприлом и амлодипином). Способ применения и дозы: 1 таблетка в день, однократно, желательно утром перед едой. Таблетка не подлежит делению. Дозу следует подбирать индивидуально для каждого пациента с учетом показаний для применения, течения заболевания и уровня артериального давления. Максимальная суточная доза — 1 таблетка Би-Престариума 10 мг/10 мг в сутки. Противопоказания: повышение чувствительности к периндоприлу или любым другим ингибиторам АПФ, амлодипину (или другим дигидропиридиновым) или к любому вазодилаторному веществу. Ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предыдущим лечением ингибиторами АПФ, врожденный или приобретенный ангионевротический отек, тяжелая артериальная гипотензия, острая почечная недостаточность, обструкция выхода желчи (например стеноз желчи тяжелой степени), острая недостаточность после острого инфаркта миокарда с нестабильной гемодинамикой. Особенности применения: Ангионевротический отек/отечность чувствительности. В таких случаях необходимо немедленно прекратить прием Би-Престариума и установить необходимый контроль за состоянием пациента до полного исчезновения симптомов. Частота: нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100). Неадекватная реакция/отек/гипотония. Периндоприл следует назначать очень осторожно пациентам с коллагенозом, во время терапии иммуносупрессантами, аллопатрином или прокарбамидом, или при сочетании этих отягощающих факторов, особенно при нарушении функции почек. Если периндоприл назначен таким пациентам, то рекомендуется периодический мониторинг количества лейкоцитов в крови. Также пациенты должны знать, что необходимо сообщать о любом проявлении инфекционного заболевания (боль в горле, лихорадка). Частота — очень редко (< 1/10 000). Гипотензия: у пациентов с высоким риском возникновения симптоматической гипотензии, а также пациентам с ишемической болезнью сердца или с цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта, при лечении препаратом Би-Престариум® следует быть осторожным и тщательно контролировать АД. Функция почек, а также концентрация калия в сыворотке крови. Частота — часто (≥ 1/100 или < 1/10). Гиперкалиемию. Факторы риска возникновения гиперкалиемии: почечная недостаточность или снижение функции почек, возраст (70 лет), сахарный диабет, интоксикация, острое состояние, такие как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз и одновременное применение с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, эплеренон, триамтерен или ацеторид), с пищевыми добавками, содержащими калий, или заменителя соли с калием, или прием других препаратов, вызывающих повышение концентрации калия в сыворотке крови (гепарин). Если одновременно применение периндоприла с любым из вышеуказанных веществ считается уместным, их следует применять с осторожностью и часто контролировать уровень калия в сыворотке крови. Частота — невозможно оценить. Стеноз митрального клапана/обструкция выхода из левого желудочка (дополнительно стеноз гипотрофикированных коронарных артерий) — назначать с осторожностью. Почечная недостаточность — частый контроль уровня калия в сыворотке крови. Можно назначать пациентам с креатинином сыворотки < 60 мг/мл и не следует назначать пациентам с креатинином сыворотки < 60 мг/мл. Также пациентам рекомендуется индивидуальный подбор дозы каждого из компонентов отдельно. У пациентов со стенозом почечных артерий возможно повышение уровня концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови. Наличие реноваскулярной гипертензии повышает риск возникновения тяжелой гипотензии и почечной недостаточности — амлодипин не выводится во время диализа. Почечная недостаточность — прекращать прием препарата, у пациента с холестазической желтухой, если значительно повышается уровень печеночных ферментов. Для выбора оптимальной начальной и поддерживающей дозировки Би-Престариума необходимо отдельно подобрать дозу амлодипина и периндоприла. Пациентам с нарушениями функции печени тяжелой степени прием амлодипина следует начинать с самых низких доз, постепенно их повышая. Анафилактические реакции во время плазмозамены ЛПНП с использованием диэтилэтансульфата. Можно избежать развития реакции, если перед проведением каждого плазмозаменителя временно прекратить лечение амлодипином АПФ. Хирургическое вмешательства/анестезия. Би-Престариум следует отменить за один день до хирургического вмешательства. Расовый фактор. Ингибиторы АПФ чаще вызывают возникновение ангионевротического отека у пациентов афро-американской расы, чем у пациентов не афро-американской расы. Кашель — индукционный. Пациенты с сахарным диабетом — контроль уровня гликемии в течение первого месяца терапии. Пациенты с сердечной недостаточностью — назначать амлодипин с осторожностью. Гипертонический криз — безопасность и эффективность амлодипина при гипертоническом кризе не была доказана. Пожилые пациенты — повышение дозировки должно происходить с осторожностью. Неверноинформированные пациенты — повышение дозировки должно происходить с осторожностью. Маммография/лактозная недостаточность — не принимать. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия. Литий. Калийсберегающие диуретики. Калий. Эстрогены. Дантролен (инфузия) — не рекомендовано. Индукторы CYP3A4, ингибиторы CYP3A4, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), противодиабетические препараты (инсулин, пероральные сахароснижающие препараты) — требуют особой осторожности. Диуретики, симпатомиметики, золото, β-блокаторы, вазодилаторы, α-блокаторы, нитроглицерин, кортикостероиды, тетрациклин, змеиный, трициклический антидепрессанты, антикоагулянты, антипсихотические препараты, анестетики — одновременное назначение требует внимания. Применение в период беременности или кормления грудью* — при установлении беременности лечение ингибиторами АПФ необходимо немедленно прекратить, и в случае необходимости, следует назначить альтернативную терапию. В случае необходимости применения препарата, кормление грудью следует прекратить. Способность влиять на быстроту реакции при управлении автомобилем или работе с другими механизмами* — Исследования по влиянию Би-Престариума на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Амлодипин может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Может быть нарушение реакции водителя в случае возникновения головокружения, головной боли, слабости, утомляемости или тошноты. Рекомендовано быть осторожным в начале лечения. Побочные эффекты*. Сонливость, головокружение, головная боль, нарушение вкуса, парестезия, головное головокружение, нарушение зрения, вертего, заложенность в ушах, пarestезия, приливы, отек слизистой оболочки носа, кашель, боль в животе, тошнота, диарея, запор, зуд, боль, жжение, отек слизистой оболочки носа, мышечная слабость, усталость и астения. Передозировка*. При случайной передозировке Би-Престариума не сообщайте. Фармакологические свойства*. Периндоприл — ингибитор фермента, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензинпревращающий фермент АПФ). Амлодипин — ингибитор потока ионов кальция, который относится к группе дигидропиридинов (блокатор свободных кальциевых каналов или антагонист ионов кальция) и блокирует трансмембранный поток ионов кальция в клетках гладких мышц миокарда и сосудов. Упаковка. По 30 таблеток в контейнере для таблеток; по 1 контейнеру для таблеток в коробке из картона. Категория отпуска. По рецепту P.c. №А/А/8748/01/01, №А/А/8748/01/02, №А/А/8748/01/03, №А/А/8748/01/04 от 07.08.2008. Приказ МОЗ № 593 от 12.07.2013. *Информация представлена в сокращенном виде, более детальная информация представлена в инструкции для медицинского персонала.

1. ПЕРСПЕКТИВА Ю. И. Серенко с соавт. Артериальная гипертензия №4-2010. 2. В. Bahof, P. Sever, N. Poulter, ASCOT study, Lancet 2005; 366: 895-906. 3. Antony I. et al. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 36: 570-6. 4. Ferrari et al. Current medical research and opinion 2008, Vol 24: 3543-3557. 5. Tybjo NK, Stephens N, Cooper A, Alkjaers C, Nearty AM, Mulvaney MJ, Diureticisation, 1995:25-474-481. 6. Pitt B, Yusuf CD, PREVENT investigators. Circulation, 2000; 102:1503-1510. * Исследованиях использовались периндоприл тартратуамина 4-8 мг и периндоприла тартратуамина 4-8 мг; безопасность оригинального периндоприла аргинина 5-10 мг и периндоприла тартратуамина 4-8 мг доказана, представлена и утверждена в процессе регистрации.



Львівська лабораторія Сервіє
Київ, ул. Воровського, 24. Тел. (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40

Для дополнительной информации посетите сайт
www.servier.ua

Биологическая терапия в ревматологии

По материалам научно-практической конференции

30-31 октября в киевском Доме кино под эгидой Ассоциации ревматологов Украины была проведена научно-практическая конференция «Инновационные технологии лечения в ревматологии с позиций доказательной медицины».

На конференции с докладом «Биологические препараты – оригинальные и биоподобные: возможность и правомерность постановки знака равенства?» выступил президент Ассоциации ревматологов Украины, директор ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Ковалево. Биологические препараты (биопрепараты) – сложные внутриклеточно синтезируемые молекулы, обычно протеины. При этом в клеточную линию искусственно внедряют генетический материал, перепрограммирующий клетки на синтез большого количества определенного белка, который затем выделяется и очищается. На последующих этапах производства, осуществляя строгий технологический контроль, получают высоко стандартизированный биопрепарат. Биопрепараты имеют животное/растительное (стрептокиназа, бычий инсулин) или человеческое (гормон роста, антигемофильный фактор VIII) происхождение или же представляют собой рекомбинантные продукты человеческой ДНК (интерфероны, эритропоэтин, инсулин, моноклональные антитела). Особое место занимают биосимиляры, которые создаются по подобию запатентованных биопрепаратов и которых в ЕС уже зарегистрировано 18 наименований (данные 2013 г.)



В отличие от генерика, биосимиляр не является точной копией оригинального биопрепарата. Уникальность последнего объясняется тем, что клеточные линии и производственный процесс принадлежат компании-производителю и не могут быть точно воспроизведены. Этот факт признается такими регуляторными органами, как Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) и Управление по контролю над качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA).

Нередко биосимиляр по своим фармакокинетическим свойствам похож на оригинальный биопрепарат, однако иногда эти свойства отличаются. Следовательно, простого фармакокинетического исследования для подтверждения качества биосимиляра, его безопасности и эффективности недостаточно.

Чтобы зарегистрировать оригинальный биопрепарат, необходимо проведение многочисленных исследований, начиная с экспериментов в лаборатории и заканчивая масштабными клиническими испытаниями с участием пациентов (III фаза). На каждое показание к применению биопрепарата, как правило, требуется, по меньшей мере, 2 исследования III фазы. В то же время регистрация биосимиляра требует сопоставления (in vitro и in vivo) его фармакодинамики и фармакокинетики с таковыми оригинального биопрепарата. Для регистрации каждого показания оригинального препарата нужно провести у больных хотя бы одно клиническое испытание. Обязательным условием регистрации как оригинального биопрепарата, так и биосимиляра служит мониторинг их безопасности системой фармнадзора. Однако, если данные средства имеют одинаковое название, в отслеживании нежелательных явлений возникает путаница. В целом биосимиляры не являются генерическими копиями референтных препаратов, часто разрабатываются на основании сокращенных клинических исследований, не подразумевают однозначной взаимозаменяемости, обладают изначально непредсказуемой иммуногенностью.

Внедрение биосимиляров в клиническую практику не всегда решает проблему качественной и доступной биологической терапии.

Во-первых, достаточно сложно предугадать последствия даже минимальных отличий в характеристиках моноклональных антител. Во-вторых, до сих пор отсутствуют четкие

научные критерии, которые позволяют экстраполировать показания оригинального био препарата на показания к применению биосимиляра. В-третьих, поскольку пострегистрационные данные для биосимиляров пока весьма ограничены, их взаимозаменяемость с референтными препаратами крайне дискуссионна. Во многом синтез качественного биосимиляра зависит от технологического и методологического уровня производителя. Чем крупнее и известнее компания, тем больше внимания уделяют в ней факторам, определяющим репутационные риски, а следовательно, тем выше качество ее биосимиляра.

Тема биосимиляров была продолжена на вебинаре с участием Teotonio Albuquerque (Компания AbbVie, США) «Биоподобие: как его обосновать?» Одна из задач производителя биосимиляров сводится к тому, чтобы уменьшить эту неопределенность, которая может возникнуть при сравнении продукта с оригинальным биопрепаратом. Для этого применяются СМС (Chemistry, Manufacturing and Control Quality data) анализ, доклинические и клинические исследования. Рандомизированные клинические исследования (РКИ), в которых сравнивают оригинальный биопрепарат и биосимиляр, должны продемонстрировать их сопоставимость (подход head-to-head), включать больных, наиболее чувствительных к данному препарату, иметь достаточные выборку и длительность наблюдения, адекватные конечные точки, исследовать эквивалентность препаратов, в том числе диапазон эквивалентности. Допускается экстраполяция показаний оригинальных биопрепаратов на биосимиляры. По такому принципу регуляторными органами был разрешен выход на рынок биосимиляров rHGH (Gh-дефицит у детей), эритропоэтина (анемия при хронической почечной недостаточности), rG-CSF (химиотерапия онкологических заболеваний). Для биосимиляра инфликсимаба были использованы все рекомендуемые подходы. Показаниями к его назначению являются не только ревматоидный артрит (РА), но и болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит и бляшечная форма псориаза. Многие проблемы биосимиляров пока не решены. Тем не менее уже сейчас ясно, что при соблюдении всех технологических процедур и методологически корректном сравнении с оригинальными биопрепаратами биосимиляры являются эффективным и безопасным средством лечения многих аутоиммунных заболеваний.

Заведующий кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный ревматолог МЗУ Украины Олег Борисович Яременко представил доклад «Имуногенность биологических препаратов и их эффективность в лечении РА».



Вопрос об иммуногенности биопрепаратов тесно связан с проблемой их эффективности. Действительно, биопрепараты представляют собой белковые молекулы, чужеродные для организма и потому индуцирующие образование антител. Антителообразование может снижать концентрацию биопрепарата в плазме и, соответственно, его эффективность. Например, по данным G. Bartelds и соавт. (2011), у пациентов с РА, в течение 3 лет принимавших адалимумаб, антитела к препарату отсутствовали у 93 (78,8%) больных и выявлялись у 25 (21,2%). У больных без антител к биопрепарату его плазменная концентрация составляла ~12 мг/л, что было достоверно выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с антителами. Однако и последняя группа обследованных оказалась неоднородной: в большинстве случаев ($n=17$) титр антител составлял ≤ 100 ЕД/мл, а уровень адалимумаба в плазме был выше нижней границы оптимального (5-8 мг/л). Если же титр антител был > 100 ЕД/мл, плазменная концентрация биопрепарата стремилась к нулю. Особое значение имеют долгоживущие иммуноглобулины G, которые подразделяются на 2 класса – нейтрализующие и не нейтрализующие. Первые связываются с активными фрагментами молекул биопрепарата и блокируют его взаимодействие

с мишенью. Антитела второго класса непосредственно на активность биопрепарата не влияют, однако, связываясь с ним, образуют иммунные комплексы, захватываемые и удаляемые из организма ретикуло-эндотелиальной системой. Таким образом, увеличивается клиренс и вторично снижается эффективность биопрепарата.

Имуногенностью обладают все биопрепараты, используемые в ревматологии. В частности, синтез антител описан в ответ на введение как моноклональных антител (МКА) к фактору некроза опухоли – ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб), так и рекомбинантных гибридных молекул (этанерцепт и не зарегистрированный в Украине абатацепт). В то же время степень иммуногенности у разных препаратов различна и определяется особенностями их строения. Так, МКА – крупные и сложные молекулы, которые содержат большое количество антигенных детерминант. Поэтому частота образования к ним антител выше, чем к этанерцепту – более простой молекуле. В свою очередь, МКА по своей структуре также неоднородны. Например, инфликсимаб является химерной молекулой с большим содержанием мышинового белка, тогда как адалимумаб полностью идентичен человеческому белку. Естественно, к химерным молекулам антитела образуются чаще.

Хорошей иллюстрацией указанных закономерностей служат данные S. Jung и соавт. (2014), обследовавших 360 больных РА: если к инфликсимабу и адалимумабу антитела были обнаружены в 28,8 и 10,4% случаев соответственно, то к этанерцепту – лишь в 1,4%. Действительно, первые два биопрепарата являются МКА – более крупными молекулами по сравнению с этанерцептом. Клиническая значимость антителообразования к биопрепаратам сводится к следующему: во-первых, наличие этих антител ассоциировано с меньшей частотой достижения терапевтического ответа, что было показано у серопозитивных по отношению к препарату пациентов с РА (после 6 месяцев терапии отношение шансов составляет 0,03 при 95% доверительном интервале 0,0-0,3). Во-вторых, у таких больных повышается риск реакций гиперчувствительности (ОШ 3,97; 95% ДИ 1,60-7,82). В-третьих, серопозитивные по антителам к препарату пациенты чаще прекращают лечение биопрепаратами – риск повышается в 3,5 раза. Правда, следует отметить, что если причина низкой эффективности одного анти-ФНО препарата сводится к образованию антител, то это не исключает адекватного ответа на другой анти-ФНО. Важно подчеркнуть, что прослеживается влияние синтетических болезньюмодифицирующих противоревматических препаратов (БМПРП) на антителообразование к биопрепаратам при их сочетанном применении. J. Maneiro и соавт. (2013) обобщили данные 18 исследований, в которых изучалась эффективность инфликсимаба, адалимумаба и цертолизумаба пегол. Их комбинация с глюкокортикоидами достоверно не влияла на риск серопозитивности достоверно не влияла (ОШ 0,73; 95% ДИ 0,43-1,17). Напротив, прием синтетических БМПРП (в том числе метотрексата) снижал риск образования антител к препаратам в среднем на 68% (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,25-0,42). Указанный эффект был выражен в большей мере при РА (-85%), чем у пациентов со спондилоартритами (-48%).

Для разрешения ряда вопросов, связанных с профилем иммуногенности различных биопрепаратов, S. Kieckhefer и соавт. (2012) было предпринято проспективное когортное наблюдательное исследование, в которое включили пациентов с РА, ранее не получавших анти-ФНО биопрепараты. Больных разделили на 2 группы: в одной ($n=204$) назначали адалимумаб, в другой – этанерцепт ($n=203$). Наблюдение длилось в течение 3 лет. Сопоставляли частоту у стойчивой (≥ 12 мес) ремиссии, оценивавшейся по разным шкалам. В 26% случаев ($n=54$) у пациентов, получавших адалимумаб, идентифицировались антитела к препарату. В этой подгруппе больных суммарная частота стойкой ремиссии была достоверно ($p=0,008$) ниже, чем у пациентов, принимавших этанерцепт (к этому препарату в данном исследовании антитела обнаружены не были). С другой стороны, у пациентов без антител к адалимумабу (74%; $n=105$) частота благоприятного исхода оказалась выше ($p=0,006$), чем в группе этанерцепта. В целом же удельный вес больных, достигших стойкой ремиссии на адалимумабе (44%) и этанерцепте (39%) через 3 года, был сопоставим ($p=0,42$). В категории вероятности авторы сформулировали свои выводы следующим образом: 1) по сравнению с больными, имеющими антитела к адалимумабу (26%), этанерцепт увеличивает шансы

стойкой ремиссии (ОШ 2,62; 95% ДИ 1,19-5,75; $p=0,017$); 2) по сравнению с пациентами, не имеющими антител к адалимумабу (74%), этанерцепт снижает шансы стойкой ремиссии (ОШ 0,55; 95% ДИ 0,37-0,83; $p=0,004$); 3) в неселективной популяции больных РА шансы стойкой ремиссии на фоне терапии адалимумабом и этанерцептом не отличаются (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,54-1,21; $p=0,336$). **Существует несколько путей, посредством которых можно предупредить антителообразование или преодолеть его последствия.**

Во-первых, следует избегать необоснованного прерывания (эпизодического назначения) терапии биопрепаратом. Во-вторых, можно увеличить его дозу, хотя это, безусловно, повышает стоимость лечения. Наконец, в-третьих, — и это наиболее верный подход — биопрепарат нужно назначать на фоне приема метотрексата, подавляющего синтез антител.

С большим интересом был встречен доклад **заведующей отделением ревматологии и внутренней патологии Клинической больницы «Феофания», доктора медицинских наук, профессора Ирины Юрьевны Головач** «Биологическая терапия



РА после достижения цели лечения: какие подходы являются наиболее обоснованными?» В 2013 г. Европейская антиревматическая лига (EULAR) опубликовала обновленную версию Рекомендаций по лечению РА синтетическими и биологическими БМПП. Согласно этим рекомендациям, если после отмены глюкокортикоидов у пациента сохраняется стойкая ремиссия, следует рассмотреть целесообразность постепенной отмены биологических БМПП, особенно в случае их комбинации с синтетическими базисными препаратами. Данная позиция совпадает с пожеланиями большинства больных, которые не хотят принимать большое количество медикаментов, особенно пожизненно. На самом деле по достижении стойкой ремиссии существует несколько потенциально возможных решений, касающихся проведения биологической терапии: 1) продолжение лечения биопрепаратом; 2) увеличение интервала между его введениями; 3) уменьшение разовой дозы; 4) прекращение приема. Выбор режима во многом определяется стадией процесса. У пациентов с ранним РА следует принимать во внимание результаты рандомизированного клинического испытания (РКИ) OPTIMA: больные с ранним РА получали адалимумаб (по 40 мг 1 раз в 2 нед) и метотрексат (в дозе 20 мг/нед, которую достигали к 8-й неделе). Эффективность лечения оценивали через 22-26 нед. Среди пациентов, у которых к этому сроку удалось достичь низкой активности заболевания (НАЗ), в одной подгруппе ($n=102$) введение адалимумаб прекращали, а в другой ($n=105$) продолжали. Через 1 год удельный вес пациентов с НАЗ был достаточно высок ($>80\%$ в обеих подгруппах обследованных), хотя на фоне приема адалимумаб этот показатель оказался достоверно выше ($p=0,0017$). В то же время между этими группами отсутствовали отличия по функциональному статусу и темпам рентгенологического прогрессирования РА. Исследование NOPEFUL 2 было организовано как продолжение NOPEFUL 1, в котором пациенты с ранним РА, прежде не получавшие метотрексат, были разделены на 2 группы. В первой группе ($n=171$) назначали адалимумаб (40 мг п/к 1 раз в 2 нед) и метотрексат (6-8 мг/нед). Во второй группе ($n=163$) вместо адалимумаб вводили плацебо. Спустя 26 нед больные, завершившие исследование ($n=278$), были переведены в открытую фазу (до 52 нед), в течение которой все обследованные получали как адалимумаб, так и метотрексат. Далее часть пациентов ($n=106$) продолжила двойную терапию, а другая часть ($n=114$) получала метотрексат без адалимумаб (NOPEFUL 2). К 102-й неделе исследования оказалось, что $\sim 50\%$ больных из группы, в которой адалимумаб отменяли, удерживали состояние НАЗ. Ключевым условием удержания состояния контроля над заболеванием на фоне отмены биологической терапии явилось достижение ремиссии (по критериям DAS28-COЭ) к 52-й неделе.

При раннем РА прекращение биологической терапии после достижения стойкой НАЗ принципиально возможно, однако подразумевает дальнейший прием синтетического БМПП (в частности, метотрексата). Именно такой подход положен в основу Рекомендаций EULAR.

Изменениям режима биологической терапии в развернутой стадии РА посвящено клиническое исследование

STRASS, включившее пациентов со средней длительностью заболевания 9,5 лет ($n=137$). Все больные в течение ≥ 1 года получали метотрексат в комбинации с адалимумабом или этанерцептом. При достижении ремиссии (DAS $< 2,6$) дозы биопрепаратов или оставляли прежними ($n=73$), или прогрессивно снижали за счет пошагового увеличения интервалов между инъекциями ($n=64$). Так, вначале дозу биопрепарата уменьшали на 30-33%, далее — на 50%, потом — на 66%, а к 18 мес биотерапию отменяли. При этом в случае обострения лечение возвращали к объему предыдущего шага. Снизить дозу биопрепарата удалось у 73% больных, а 38% биотерапию полностью прекратили. Между группами, в которых использовалась тактика снижения и тактика удержания дозы, показатели функциональной активности и структурных изменений суставов достоверно не отличались. В то же время частота обострений при снижении дозы биопрепарата была выше в группе снижения дозы (81% v s 56%, $p=0,0009$). В метаанализе N. Filippi и соавт. (2014) оценивался риск обострений РА при прекращении анти-ФНО терапии (адалимумабом или этанерцептом) у пациентов, достигших НАЗ через 1 год лечения. Метаанализ охватывал результаты 4 исследований: BRIGHT, PRESERVE, OPTIMA и DOSERA. Оказалось, что прекращение анти-ФНО терапии ассоциируется с 2-кратным увеличением риска обострения РА (ОШ 1,97; 95% ДИ 1,12-3,47), а при исключении данных РКИ OPTIMA (популяция больных с ранним РА) риск дополнительно возрастает (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,52-3,44). **Таким образом, в развернутой стадии РА у пациентов, резистентных к синтетическим БМПП и имеющих на фоне анти-ФНО терапии НАЗ, после отмены биологического препарата лишь иногда удается удерживать достигнутое состояние. В то же время у определенной части больных возможно снижение дозы этих препаратов. Факторы, предсказывающие допустимость изменений в режиме биологической терапии, пока не установлены.** Их идентификации посвящено РКИ PREDICTRA. В этом исследовании будут оценивать такие потенциальные предикторы, как данные визуализирующих методов (магнитно-резонансной томографии, ультразвукового исследования), уровни биомаркеров (СОЭ, С-реактивного белка, ревматоидного фактора и пр.), титр антител к адалимумабу, ряд клинических показателей.

Заведующий ревматологическим отделением Запорожской областной клинической больницы, доктор медицинских наук Дмитрий Геннадьевич Рекалов выступил на конференции



с докладом «Преимущества подхода T2T в лечении РА: данные клинических исследований и реестров». Большинство европейских стран поддерживает подход «Лечение до достижения цели» (treat to target – T2T). Общие принципы этого подхода сводятся к следующему: 1) лечение как результат совместного решения пациента и ревматолога (т.е. обязательное обучение больного); 2) основная цель терапии РА — максимально продолжительное сохранение высокого качества жизни, связанного с состоянием здоровья, посредством контроля клинических проявлений, предупреждения структурного поражения суставов, восстановления функциональной активности и социальных возможностей больного; 3) наиболее важный способ, благодаря которому достигается эта цель, — подавление воспаления.

Реализация T2T достижима за счет, во-первых, своевременной оценки активности РА, а во-вторых, адекватного подбора терапии. Лечение следует проводить до достижения либо устойчивой ремиссии (главная цель), либо устойчиво низкой активности процесса (альтернативная цель).

Вначале оценку активности РА и соответствующую коррекцию лечения осуществляют каждые 1-3 мес, а затем при констатации ремиссии либо низкой активности процесса — 1 раз в 3-6 мес. Преимущества подхода T2T были продемонстрированы как в клинических исследованиях, так и данными реестров. В открытом слепом РКИ TICORA, длившемся 18 мес, сопоставляли результаты традиционной практики ($n=55$) и подхода T2T ($n=55$) у пациентов с ранним (< 5 лет) РА. В группе традиционной практики больных обследовали 1 раз в 3 мес, оценка активности процесса осуществлялась по традиционным критериям, успешность лечения и необходимость его смены определялись субъективно, на основании мнения врача. В группе T2T визиты были ежемесячными, активность процесса

изучали с помощью шкалы DAS44, цель терапии состояла в снижении индекса DAS до $< 2,4$, выполняли внутрисуставную инъекцию глюкокортикоидов и при необходимости прибегали к смене синтетического БМПП. К концу исследования оказалось, что вне зависимости от использованных критериев оценки («хороший ответ по EULAR», «DAS ремиссия», «улучшение по критериям ACR на 20, 50, 70%») удельный вес пациентов, «ответивших» на лечение, был достоверно выше ($p<0,0001$) в группе T2T.

В исследовании CAMERA сравнивали исходы при традиционном ведении больных РА ($n=113$, визиты 1 раз в 3 мес) и с использованием принципов T2T ($n=92$, визиты 1 раз в месяц, мониторинг активности РА). В исследование включали больных ранним РА, которым назначали метотрексат (7,5-30,0 мг/нед), без пероральных глюкокортикоидов. Установлено, что в группе T2T доля пациентов, достигших ремиссии, была больше, чем в группе традиционного ведения (50% v s 37%, $p=0,03$). В субанализе исследования FIN-RACo было выяснено, что активная тактика (комбинированное лечение или монотерапия) оказалась более эффективной, чем традиционный «неактивный» подход. При этом активная тактика подразумевала немедленную реакцию на неэффективность лечения (смену терапии, введение дополнительных опций и пр.)

Определенный интерес представляют данные реестров, отражающих реальную клиническую практику. Голландский реестр DREAM включал данные о пациентах с ранним РА, которые наблюдались в 5 клинических центрах и в лечении которых был использован подход T2T. Резистентным больным (DAS28 $\geq 3,2$) назначалась анти-ФНО терапия. Подход T2T обеспечивал быструю ремиссию. В частности, среднее время до ее первого достижения (DAS28 $< 2,6$) составило 25,3 нед. Кроме того, реестр DREAM позволил сравнить T2T ($n=126$, ступенчатый выбор терапии, замена второго синтетического БМПП (сульфасалазина) на анти-ФНО препарат) с традиционной практикой ($n=126$, назначение метотрексата либо сульфасалазина). Выяснилось, что в когорте T2T вероятность достижения ремиссии к концу первого года терапии была выше (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,8-5,2), а среднее время до наступления первой ремиссии короче (25 v s > 52 нед, $p<0,0001$). У 38 британских ревматологических центров на предмет их следования подходу T2T охватывал 153 пациентов с впервые диагностированным РА (M. Vuch и соавт., 2014). Было установлено, что благодаря подходу T2T через 6 мес от начала терапии клиническая ремиссия наступает у 39% больных. Если во время каждого визита врач информировал пациента о цели лечения, а также формализованно измерял активность РА, это приводило к максимально возможному улучшению оценки по шкале DAS28.

Вебинар профессора Белградского университета, сотрудника Института ревматологии Немани Дамянова (Сербия) был посвящен дальнейшему развитию подхода T2T в лечении РА. В последнее время подход T2T эволюционирует в концепцию CDC (Comprehensive Disease Control) — совокупной цели, которую следует достигнуть для улучшения исходов РА. CDC состоит из 3 компонентов: клинического (ремиссия или же низкая активность заболевания: DAS28 $< 3,2$ или $< 2,6$); рентгенологического (отсутствие новых структурных повреждений, т.е. $\Delta mTSS \leq 0,5$); функционального (сохраненный функциональный статус, т.е. HAQ-DI $< 0,5$). В специальном исследовании было показано, что достижение больными РА CDC ассоциировалось с лучшими исходами через 26 нед от начала терапии. Так, у этих пациентов по сравнению с больными, у которых CDC не достигли, отмечались лучший контроль болевого синдрома, была менее выражена слабость, наблюдалась большая работоспособность и более высокое качество жизни. В РКИ DE019 оценивали, как внедрение принципов CDC влияет на течение РА в развернутой стадии. Согласно выводам этого РКИ, если в группе сравнения (метотрексат + плацебо) на 24-й и 52-й неделе наблюдения CDC (все 3 компонента данного подхода) достигали в 3,5 и 5% случаев, то в основной группе (метотрексат + адалимумаб) — в 17,9 и 19,3% соответственно ($p<0,001$ для обоих сопоставлений).

Таким образом, подход T2T улучшает результаты лечения РА и делает вполне реальным быстрое достижение ремиссии. Интенсивное ведение амбулаторных пациентов с РА позволяет, избегая дополнительных затрат, существенно снизить активность заболевания и его рентгенологическое прогрессирование, а также улучшить функциональный статус и качество жизни таких больных.

Подготовил **Глеб Данин**

3

2014 рік в кардіології і ревматології

По уже сложившейся традиции в конце каждого года мы подводим итоги, обсуждая новые данные доказательной медицины, их значение для клинической практики, а также новые ступени в развитии украинской кардиологии, ревматологии и кардиохирургии.

Президент Ассоциации ревматологов Украины, директор ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Коваленко:

? Какую роль сыграл ушедший год в развитии мировой кардиологии и какие тенденции наблюдаются сегодня в этой области медицины?

— 2014 год хотя и не ассоциируется с громкими открытиями, однако внес определенный вклад в будущее широкое применение альтернативных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая клеточные и генные технологии, использование лазерных и миниинвазивных методик, нанотехнологий, комплексных и гибридных методов терапии, инновационных технологий защиты миокарда при кардиохирургических операциях. В ушедшем году расширилось внедрение в практику инновационных визуализирующих методик с использованием компьютерных технологий,



которые позволяют наблюдать объемную картину пространственного расположения объектов в режимах «замораживания» и реального времени в любом ракурсе. Благодаря использованию таких технологий возрастает точность оценки поражений сердца и кровеносных сосудов пренатальной диагностики патологии сердца, что, в свою очередь, облегчает последующее планирование и проведение интервенционных и кардиохирургических вмешательств, которые также постоянно совершенствуются.

В то же время использование инновационных технологий — как диагностических, так и лечебных — означает серьезную финансовую нагрузку на пациентов и системы здравоохранения даже в высокоразвитых странах, поэтому еще одной тенденцией сегодняшнего дня является тщательная оценка целесообразности их применения в каждом конкретном случае с учетом индивидуальных особенностей пациента. Кроме того, большое внимание во всем мире уделяется медико-социальным программам, которые направлены на обеспечение пациентов необходимым дорогостоящим лечением.

Совершенствование фармакотерапевтических технологий сегодня осуществляется строго на основании данных доказательной медицины, однако и ученые, и практические врачи осознают необходимость использования персонализированного подхода к лечению сердечно-сосудистых заболеваний в реальной практике с учетом наличия коморбидных состояний. Акценты на сердечно-сосудистой профилактике и своевременной модификации факторов риска дополняют общую картину современных тенденций в кардиологии.

? Какие задачи ставятся сегодня перед ревматологией?

— Ревматология сегодня по-прежнему сохраняет высокую медико-социальную значимость. Ревматические заболевания, которые характеризуются высокой инвалидностью и существенно снижают качество жизни, возникают часто в детском, подростковом и молодом трудоспособном возрасте. Поэтому одна из основных задач на современном этапе — сохранение трудового потенциала пациентов с ревматическими заболеваниями и повышение качества их жизни. Современные стратегии направлены на раннее выявление и лечение ревматических заболеваний, поэтому появились такие международные инициативы, как Treat to Target, Fit for Work, которые, с одной стороны, направлены на достижение целей в лечении, а с другой — на сохранение работоспособности больных.

В центре внимания находятся и вопросы взаимодействия различных структур здравоохранения — первичного звена и специализированных служб, поскольку проблема задержки пациентов с ревматическими заболеваниями на уровне первичного звена актуальна во многих странах с многозвенной системой здравоохранения. В результате упускается время, когда своевременно начатое лечение могло бы обеспечить замедление прогрессирования ревматического заболевания, т.е. к ревматологам пациенты часто поступают тогда, когда заболевание находится в запущенной стадии, что ухудшает результаты последующего лечения, качество жизни, функциональные возможности и прогноз.

Для таких больных сегодня необходимо обеспечивать «зеленый коридор», т.е. направлять к узким специалистам в течение максимально короткого времени — до нескольких дней. Такой подход уже успешно используется в некоторых странах, и это следует учитывать при реформировании украинской системы здравоохранения. Мы должны внимательно изучать опыт тех стран, которые являются нашими ближайшими западными соседями, и те подходы, которые помогут оптимизировать распределение потоков пациентов, это позволит уменьшить количество возможных ошибок в процессе реформирования отечественного здравоохранения.

Что касается актуальных направлений в медикаментозной терапии ревматических заболеваний, то одним из наиболее перспективных сегодня является биологическая терапия, которая постепенно входит и в нашу клиническую практику. Кроме того, в настоящее время наблюдается ренессанс в использовании кортикостероидов, которым ранее уделяли меньше внимания. Пересмотрены показания к назначению этих препаратов, что отражено, в частности, в последних рекомендациях Американского колледжа ревматологов.

? Какие новые направления в работе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» Вы хотели бы отметить?

— На протяжении 2014 года в нашем институте была проведена большая работа по совершенствованию диагностики и лечения целого ряда патологий, в том числе редко встречающихся, которые характеризуются тяжелым и атипичным течением и неблагоприятным прогнозом. На мой взгляд, в настоящее время ведущие на учено-исследовательские институты и клиники Украины должны уделять особое внимание таким заболеваниям, поскольку врачи в регионах не имеют достаточного опыта для их лечения. На базе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины созданы и находятся в процессе формирования центры по диагностике и лечению отдельных видов кардиопатий, нарушений ритма сердца, семейных дислипидемий, первичных легочных гипертензий. Создание таких центров соответствует задачам, которые сегодня стоят перед украинской системой здравоохранения, и означает возможность накопления опыта диагностики и специализированного лечения редких заболеваний, формирования регистров, организации постоянного наблюдения за пациентами.

О наиболее важных данных доказательной медицины в области лечения острого коронарного синдрома (ОКС), полученных на протяжении 2014 года, рассказал член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко.



— В целом 2014 год не принес явных прорывов в области лечения ОКС, но вместе с тем проводились исследования, в которых изучался ряд принципиально важных вопросов, касающихся проведения гипополипидемической и антитромбоцитарной терапии при этом заболевании. Результаты этих исследований были доложены на конгрессах Американской ассоциации сердца (АНА), Американского колледжа кардиологов (ACC) и Европейского общества кардиологов (ESC). В ноябре на конгрессе АНА в г. Чикаго были озвучены результаты исследования IMPROVE-IT, которое длилось 7 лет. Было показано, что при эффективном лечении статинами в ранние сроки после острого коронарного синдрома (ОКС) и достижения значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) 1,3-3,3 ммоль/л в первые 10 дней заболевания дополнительное назначение эзетимиба в дозе 10 мг в течение последующих 5-7 лет обеспечивает снижение уровня ХС ЛПНП более чем на 16%, и этот эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. Снижение уровня ХС ЛПНП трансформировалось в уменьшение риска сердечно-сосудистых событий через несколько лет. Однако незначительное (около 10%) уменьшение риска этих осложнений на фоне выраженного снижения гипополипидемического эффекта стало неожиданностью для клиницистов и поводом для дискуссии о целесообразности дополнительного снижения уровня ХС ЛПНП.

Тем не менее принципиально важным является то, что до сих пор снижение уровня ХС ЛПНП у пациентов с ОКС ассоциировалось с улучшением прогноза только при использовании статинов, при этом особая роль отводилась их дополнительному плейотропному действию.

С практической точки зрения результаты исследования IMPROVE-IT означают новые возможности в лечении больных после перенесенного ОКС. Во-первых, важно, что «реабилитирован» эзетимиб, который можно применять у пациентов с высоким риском развития миопатий на фоне приема статинов (таких больных приблизительно 10-15%). Кроме того, назначение эзетимиба в схеме комбинированной терапии позволяет снизить дозы статинов у пациентов с желчнокаменной болезнью, застойными явлениями в печени, хроническими гепатитами. В нашем отделе на протяжении последних 5 лет проведена работа, в которой показано, что комбинация аторвастатина в дозе 40 мг и эзетимиба в дозе 10 мг по своему влиянию на уровень липидов крови, функцию эндотелия сосудов, маркеры иммунновоспалительного ответа эквивалентна 80 мг аторвастатина.

Помимо всего прочего, открываются и возможности комбинации статина с другими гипополипидемическими средствами, например с фенофибратом. Фенофибрат одобрен рядом солидных международных сообществ для комбинированной терапии со статинами при некоторых состояниях, в том числе у больных с атеросклерозом и сахарным диабетом 2 типа. В ряде случаев назначение комбинации статинов с фенофибратом может быть оправданным и у пациентов после ОКС, например при сочетании гиперхолестеринемии с триглицеридемией, наличие которой существенно повышает сердечно-сосудистый (СС) риск. Актуальность этой проблемы подчеркивает тот факт, что в настоящее время проводятся 2 крупных международных исследования по коррекции гипертриглицеридемии у пациентов с ишемической болезнью сердца с целью снижения риска осложнений этого заболевания.

Таким образом, результаты исследования IMPROVE-IT, включившего около 18 тыс. пациентов во всем мире, обосновывают более активное снижение уровня ХС ЛПНП у больных, перенесших ОКС, путем добавления к статинам других гипополипидемических средств, которые доступны нам уже сегодня.

Большие перспективы в области гипополипидемической терапии у пациентов высокого и очень высокого риска открывают первые результаты исследований с использованием гипополипидемических препаратов нового поколения — мощных биологических агентов, механизм действия которых заключается в блокировании белка PCSK9 (фермента, разрушающего рецепторы к ХС ЛПНП на поверхности клеток печени). В настоящее время несколько компаний испытывают такие препараты в рандомизированных клинических исследованиях, и мы участвуем в одной из международных программ, в которую включены пациенты после ОКС, получающие терапию высокими дозами статина (аторвастатина или розувастатина). Первые результаты исследований у пациентов высокого СС-риска, которые были доложены в этом году на конгрессах АНА, АСС и ESC, свидетельствуют о хорошем профиле безопасности данной группы препаратов. Кроме того, при их применении наблюдалась тенденция к снижению частоты клинических событий по сравнению с высокодозовой терапией статинами, на фоне которой удалось достичь целевых значений ХС ЛПНП. Это можно считать большим прогрессом в лечении пациентов высокого риска, поскольку обеспечивается дополнительное снижение риска будущих осложнений примерно на 10%. Очевидно, что на сегодня остается еще немало нерешенных вопросов для уменьшения общего СС-риска у пациентов с ОКС.

Не менее интересные результаты получены в области двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) у пациентов после перенесенного ОКС и/или стентирования коронарных артерий (в Украине для этих целей зарегистрированы клопидогрель и тикагрелор). Теоретически ДАТ необходимо назначать таким больным как можно раньше, то есть на этапе скорой помощи. Однако во многих исследованиях, проводившихся ранее, ДАТ назначали перед стентированием в стационаре. В настоящее время опубликованы данные исследования ATLANTIC, которое было организовано с целью установить оптимальное время начала антитромбоцитарной терапии и получить ответ на вопрос о том, может ли назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) и тикагрелора на догоспитальном этапе (преимущественно во время транспортировки в машину скорой помощи) повлиять на исход у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), которым показано выполнение первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В этом исследовании применение АСК и тикагрелора не имело преимуществ в отношении частоты развития осложнений в первые 30 дней заболевания, однако частота тромбоза стентов снизилась в 6 раз, что свидетельствует о реализации антитромбоцитарного потенциала ДАТ у этих пациентов в ранние сроки заболевания.

Несколько исследований, результаты которых обнародованы в уходящем году, были посвящены вопросу продолжительности ДАТ после установки стентов. Наиболее крупным было исследование DAPT, в котором сравнивали эффекты ДАТ, назначаемой в течение 12 и 30 мес после стентирования. Как свидетельствуют полученные результаты, пролонгированная ДАТ имеет преимущества перед стандартным подходом к лечению в виде 29% снижения риска клинических событий. Результаты этой программы, в которой использовались тенонопиридины, служат прелюдией к завершающемуся в следующем году исследованию PEGASUS. В данном исследовании проверяется гипотеза о целесообразности длительного применения ДАТ с использованием тикагрелора — препарата новой генерации антитромбоцитарных средств.

В 2014 году на международных конгрессах было представлено также большое количество данных экспериментальных исследований, в которых изучались механизмы защиты миокарда при использовании ишемического preconditionирования сердца путем ишемии-реперфузии отдаленных органов (конечности). Установлено, что ишемизированный орган выделяет микроРНК, регулирующие экспрессию большого количества генов, кодирующих структуру белка. Идеология ишемического preconditionирования сердца сегодня приобретает все большее значение, а мечта об эффективной защите миокарда постепенно трансформируется в реальность.

Таким образом, 2014 год позволил накопить большое количество важных данных и подготовить трансляцию информации из области экспериментальных исследований в клинические, а это, в свою очередь, обусловит дальнейший прогресс.

Подготовила **Наталья Очеретная**



Новые европейские рекомендации по лечению семейных дислипидемий



Е.И. Митченко

Семейная гиперхолестеринемия (СГ) – одно из наиболее распространенных, доминантно наследуемых заболеваний человека, обусловленное мутацией гена, ответственного за синтез мембранного рецептора к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП). СГ опосредуют ускоренное развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротической природы, особенно ишемической болезни сердца (ИБС), поэтому уровень СС-смертности в популяции таких больных чрезвычайно высок. Проблемам диагностики и лечению СГ уделяется сегодня большое внимание, о чем свидетельствует инициация Международным обществом атеросклероза (IAS) программы Screen Pro FH, направленной на выявление истинной распространенности СГ. В работе данной программы принимает участие и Украина. За последние несколько лет вышли несколько международных рекомендаций по диагностике и лечению гомо- и гетерозиготной форм СГ, а в 2014 г. опубликовано обобщенное руководство Международного фонда СГ по лечению СГ.

Современным рекомендациям по диагностике и лечению СГ был посвящен доклад руководителя отдела дислипидемий ННЦ «Институт кардиологии им Н.Д. Стражеско» НАМН У краины, доктора медицинских наук, профессора Елены Ивановны Митченко, прозвучавший в ходе научно-практической конференции «Коморбидность атеросклероза. Новые методы диагностики и лечения», которая состоялась 25 ноября в г. Киеве.

Согласно результатам последних европейских исследований частота встречаемости гетерозиготной СГ составляет 1 случай на 200 тыс. человек (вместо предполагаемого ранее 1 случая на 500 тыс. человек). По данным экспертов Американской ассоциации сердца (American Heart Association – АНА, 2011), эта форма СГ встречается в 1 случае на 300-500 человек. С учетом этой статистики, в Украине количество лиц с гетерозиготной формой СГ может составлять порядка 120-150 тыс. (или 60 тыс. из расчета 1 случай на 500 человек). Однако получение более точных сведений затруднено в связи с низким уровнем настроженности среди врачей в отношении пациентов с ранним развитием ИБС и высокими значениями общего холестерина (ХС) и ХС ЛПНП. Между тем, по данным МЗ Украины, распространенность гиперхолестеринемии в нашей стране у лиц в возрасте от 18 до 64 лет составляет 43,5%. В то же время результаты украинского исследования в городской популяции (проведенного в г. Днепрпетровске) свидетельствуют, что этот показатель достигает 69,4% в возрастной когорте 30-69 лет.

Гораздо реже встречается гомозиготная форма СГ (1 случай на 1 млн человек), которая отличается от гетерозиготной более глубоким дефектом рецепторов к ЛПНП или их полным отсутствием. Уровень ХС при гетерозиготной форме СГ составляет

9-12,9 ммоль/л, а ИБС развивается в III-IV декаде жизни. Гомозиготная форма ассоциируется с ранней смертью – в возрасте до 30 лет, а значения ХС у таких пациентов колеблются в пределах 13-25,8 ммоль/л и выше.

В соответствии с современными рекомендациями по диагностике СГ, скринингу должны подвергаться:

- члены семьи пациента с СГ;
- взрослые больные с уровнем ХС ≥ 8 ммоль/л у взрослых или >95 -го перцентиля по возрасту и полу для страны;
- дети с уровнем ХС ≥ 6 ммоль/л или 95 -го перцентиля по возрасту и полу для страны;
- пациенты с ранним развитием ИБС, сухожильными ксантомами, отягощенным семейным анамнезом (внезапная кардиальная смерть членов семьи).

Диагностика гетерозиготной СГ

Согласно последним европейским рекомендациям по СГ для диагностики гетерозиготной СГ у взрослых используются критерии DUTCH Lipid Clinic Network (сеть голландских липидных клиник) (табл.).

Диагноз гетерозиготной СГ наиболее вероятен у больных при наличии >8 баллов; возможен у пациентов, набравших 6-8 баллов, и сомнительен у лиц при наличии 3-5 баллов. Наименьшая вероятность диагноза гетерозиготной СГ у пациентов, набравших 0-2 балла.

В каждой группе критериев может быть выбран только один наивысший критерий. Если в семье есть лица с ИБС и сухожильными ксантомами, а также с дислипидемией, наивысшая оценка в группе семейного анамнеза – 2. Однако если член семьи является пациентом с повышенным уровнем ХС ЛПНП и ранней ИБС, но у него нет ксантом или не было в семье детей

с высоким уровнем ХС ЛПНП либо не обнаружены причинные мутации, то наивысшее количество баллов в группе семейного анамнеза остается 1.

Следует отметить, что клинический диагноз и диагностика мутации гетерозиготной СГ не всегда совпадают, поэтому для подтверждения диагноза рекомендован каскадный скрининг СГ. Если при генетическом тестировании выявлены мутации, окончательный диагноз СН может быть выставлен при обследовании отдельного индивидуума в случае фенотипического подтверждения. При отсутствии мутации по результатам генетического тестирования диагноз СГ может быть исключен, кроме случаев, в которых клинический фенотип имеет высокий уровень сходства с СГ. Если при генетическом тестировании выявлены мутации, но фенотип не соответствует СГ, то диагноз не может быть поставлен, однако у пациентов и членов семьи следует контролировать уровни ХС ЛПНП каждые 2-5 лет.

Лечение гетерозиготной СГ

Препаратами выбора для лечения взрослых пациентов с СГ являются статины, которые назначают в высоких дозах, при необходимости добавляют эзетимиб, секвестранты желчных кислот, фибраты. При этом от начала статинотерапии напрямую зависят как риск развития серьезных СС-осложнений, так и общая выживаемость пациентов. Целевыми уровнями ХС ЛПНП у детей являются $<3,5$ ммоль/л, у взрослых $<2,5$ ммоль/л; при этом для взрослых с установленной ИБС или сахарным диабетом целевой уровень снижен до $<1,8$ ммоль/л. При резистентной к терапии гетерозиготной СГ с верифицированной ИБС рекомендованы экстракорпоральные методы терапии (плазмаферез, каскадная плазмофильтрация, гепаринпреципитация, селективная иммуносорбция).

Диагностика гомозиготной СГ

В 2014 г. вышли в свет новые рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (European Society of Cardiology – ESC; European Atherosclerosis Society – EAS) по диагностике и лечению гомозиготной СГ, в соответствии с которыми критериями диагностики гомозиготной СГ являются следующие:

- генетическое повреждение мутаций двух аллелей локусов генов LDLR, APOB, PCSK9, LDLR1P или
 - уровень ХС ЛПНП >13 ммоль/л без медикаментозной терапии или >8 ммоль/л на фоне гиподислипидемической терапии
- в сочетании с:
- кожными или сухожильными ксантомами у детей в возрасте до 10 лет или

– нелечеными повышенными уровнями ХС ЛПНП, что сочетается с гетерозиготной СГ у обоих родителей.

Однако указанные уровни ХС ЛПНП являются лишь ориентировочными, более низкие значения этого показателя, особенно у детей или пациентов, получавших лечение, не исключают гомозиготную СГ.

В европейском руководстве отмечено, что гомозиготная СГ характеризуется ускоренным развитием атеросклероза, как правило, с локализацией в корне аорты и других сосудистых бассейнах. Первые большие СС-события у пациентов с этим заболеванием часто случаются в подростковом возрасте, но возможны и в детском (у LDLR-отрицательных больных или не получающих лечения). Поскольку заболевания аорты и ее надклапанных структур могут прогрессировать даже при снижении уровня ХС ЛПНП, рекомендован регулярный скрининг субклинических поражений аорты, сонных и коронарных артерий.

Лечение гомозиготной СГ

В соответствии с консенсусом ESC/EAS (2014), лечение гомозиготной СГ фокусируется на комбинации изменения образа жизни, статинотерапии (с или без эзетимиба) и экстракорпоральных методов терапии, если это возможно. Новые терапевтические возможности связаны с препаратами лomitапид (на сегодняшний день одобрен FDA и EMA) и mipomersen (одобрен FDA). Многообещающими выглядят также первые результаты исследований с использованием ингибиторов PCSK9, ингибиторов СЕРТ, в качестве более отдаленной перспективы рассматривается генная терапия.

Для пациентов с гомозиготной СГ ускорены следующие целевые уровни ХС ЛПНП: $<2,5$ ммоль/л у взрослых; $<3,5$ ммоль/л у детей; $<1,8$ ммоль/л – у взрослых при наличии ССЗ.

Профессор Е.И. Митченко рассказала о создании на базе отдела дислипидемий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН У краины Национального центра по семейным дислипидемиям, который уже сегодня участвует в проекте Международного общества атеросклероза (IAS) Screen Pro FH, направленного на выявление истинной распространенности СГ. В декабре текущего года в г. Вене (Австрия) в рамках II Всемирного конгресса по клинической липидологии состоялось второе заседание европейских экспертов, посвященное реализации этого проекта и имплементации рекомендаций по диагностике и лечению СГ в клиническую практику. Работа в рамках программы Screen Pro FH позволит сделать для пациентов более доступными современные методы верификации СГ, в частности генетическое типирование.

Подготовила Наталья Очеретяная



Таблица. Критерии диагностики гетерозиготной формы СГ DUTCH Lipid Clinic Network	
Группы критериев	Баллы
Семейный анамнез	
I – родственник первой линии с верифицированными ранними случаями развития ИБС (<55 лет для мужчин, <60 лет для женщин)	1
II – родственник первой линии с известными уровнями ХС ЛПНП >95 перцентиля по возрасту и полу для страны	1
III – родственник первой линии с сухожильными ксантомами и/или коронарной дугой OR	2
IV – ребенок в возрасте <18 лет с известными уровнями ХС ЛПНП >95 перцентиля по возрасту и полу для страны	2
Данные анамнеза	
I – ранняя (<55 лет для мужчин, <60 лет для женщин) история ИБС	2
II – ранние (<55 лет для мужчин, <60 лет для женщин) цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических сосудов	1
Данные физикального обследования	
I – наличие сухожильных ксантом	6
II – корональная дуга у лиц в возрасте <45 лет	4
Уровень ХС ЛПНП (ммоль/л)	
$>8,5$	8
6,5-8,4	5
5,0-6,4	3
4,0-4,9	1
Результаты молекулярно-генетического исследования (анализ ДНК)	
Причинные мутации выявлены в генах LDLR, APOB PCSK9	8

C.B. Granger, J.H. Alexander, J.J.V. McMurray et al.

Сравнение апиксабана и варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий

Известно, что фибрилляция предсердий (ФП) является одним из значимых факторов повышения риска инсульта. Важное условие эффективной профилактики инсульта – использование антикоагулянтов. Установлено, что применение антагонистов витамина К (АВК), в том числе и варфарина снижает риск инсульта примерно на 70%. В то же время использование варфарина в клинической практике ограничено, что обусловлено узким терапевтическим диапазоном, взаимодействием с пищевыми продуктами и другими лекарственными средствами, необходимостью мониторинга параметров коагуляции, высоким риском кровотечений (R. Hart et al., 1999). Отчасти именно поэтому лишь половина пациентов, которым показано лечение варфарином, действительно принимают препарат (A. Go et al., 1999).

В связи с этим особенно важными являются результаты исследований, в которых было показано, что новые пероральные антикоагулянты не уступают варфарину или даже превосходят его в отношении профилактики инсульта и системных тромбоэмболий.

Представитель группы новых пероральных антикоагулянтов – ингибитор фактора Ха апиксабан изучали в многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ARISTOTEL.

Целью исследования ARISTOTEL было сравнение эффективности апиксабана и варфарина в предупреждении инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с ФП.

Дизайн исследования ARISTOTEL и характеристики пациентов

Исследование включало 18 201 пациента с ФП и как минимум одним дополнительным фактором риска развития инсульта по шкале CHADS₂. Больные были обследованы в 1034 клинических центрах, расположенных в 39 странах мира.

Пациентов рандомизировали для получения апиксабана или плацебо апиксабана 2 раза в сутки по 5 мг; дозу 2,5 мг получали участники исследования при наличии 2 или более критериев: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, уровень креатинина сыворотки крови $\geq 1,5$ мг/дл (≥ 133 мкмоль/л). Варфарин или плацебо варфарина назначали по 2 мг 1 раз в сутки с последующим титрованием дозы для удержания международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне 2,0–3,0.

В качестве первичной конечной точки оценивали частоту развития ишемического/геморрагического инсульта или системной тромбоэмболии. Вторичной конечной точкой эффективности являлась смерть от любой причины. Большое кровотечение рассматривалось как первичная конечная точка безопасности. Вторичной конечной точкой безопасности была комбинированная точка большого и малого кровотечений.

Кроме гипотезы об отсутствии у варфарина преимуществ перед апиксабаном, в исследовании проверяли предположение о том, что апиксабан может быть эффективнее варфарина по степени влияния на первичную конечную точку, снижения риска смерти от любых причин и безопаснее в отношении развития больших кровотечений.

Пациенты были стратифицированы в подгруппы для субанализов в соответствии со следующими критериями: предшествующий прием варфарина (да/нет – при условии, что пациент не получал варфарин или другой АВК в предшествующие 30 дней до включения в исследование), возраст ($<65/65-74/\geq 75$ лет), пол (мужской/женский), масса тела ($\leq 60/>60$ кг), тип ФП (постоянная или персистирующая/пароксизмальная), инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе (да/нет), сахарный диабет (да/нет), сердечная недостаточность (да/нет), оценка по шкале CHADS₂ (1/2/ ≥ 3

балла), степень почечной дисфункции (тяжелая или умеренная/легкая/отсутствует), доза апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки или плацебо / 5 мг 2 раза в сутки), регион исследования (Северная Америка/Латинская Америка/ Европа/страны Азиатско-Тихоокеанского бассейна), прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) на момент рандомизации (да/нет).

Результаты

Группа апиксабана включала 9120 пациентов, группа варфарина – 9081. Обе группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам. Медиана возраста больных составила 70 лет, среднее значение оценки риска инсульта по шкале CHADS₂ – 2,1 балла. 19% участников имели в анамнезе инсульт, ТИА или системную тромбоэмболию. Около 57% пациентов получали ранее АВК. У пациентов, которым назначали варфарин, терапевтический диапазон МНО (2,0–3,0) удерживали на протяжении 66% времени (медиана); среднее значение составило 62,2% (при этом были исключены данные, полученные в первые 7 дней после рандомизации и в перерывах в приеме препарата). Медиана длительности наблюдения в исследовании ARISTOTEL составила 1,8 года.

Частота развития первичной конечной точки в группе апиксабана была достоверно более низкой по сравнению с группой варфарина (1,27% против 1,60% в год, отношение рисков – 0,79; 95% доверительный интервал – 0,66–0,95; $p < 0,001$ для гипотезы как минимум такой же эффективности и $p = 0,01$ для гипотезы преимуществ). Апиксабан также превосходил варфарин по первичной конечной точке безопасности: частота больших кровотечений в группе апиксабана составила 2,13% в год, в группе варфарина – 3,09% в год (ОР 0,69; 95% ДИ 0,60–0,80; $p < 0,001$).

Апиксабан ассоциировался с более низким уровнем общей смертности по сравнению с варфарином (3,52 и 3,94% в год соответственно, ОР 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99; $p = 0,047$). У пациентов, получавших апиксабан, частота развития геморрагического инсульта оказалась значительно ниже по сравнению с больными, которым назначали варфарин (0,24 и 0,47% в год соответственно, ОР 0,51; 95% ДИ 0,35–0,75; $p < 0,001$). Аналогичный показатель для ишемического инсульта или инсульта неясной этиологии составил в группе апиксабана 0,97%, в группе варфарина – 1,05% в год (ОР 0,92; 95% ДИ 0,74–1,13; $p = 0,42$).

Лечение апиксабаном оказалось безопасным во всех основных подгруппах пациентов, в том числе у больных с умеренной либо тяжелой почечной дисфункцией.

Обсуждение

Исследование ARISTOTEL продемонстрировало, что у пациентов с ФП и как минимум одним фактором риска инсульта апиксабан по сравнению с варфарином достоверно более эффективно снижает риск инсульта и системных тромбоэмболий (на 21%), больших кровотечений (на 31%) и летального исхода

(на 11%). В пересчете на каждую тысячу пациентов, пролеченных в течение периода наблюдения (1,8 года), апиксабан дополнительно к эффекту варфарина предупредил развитие 6 инсультов, 15 больших кровотечений, 8 смертей. Столь выраженный эффект апиксабана в профилактике инсульта в основном обеспечивался за счет снижения риска геморрагического инсульта. Так, лечение апиксабаном предотвращало развитие 4 геморрагических и 2 ишемических (или неизвестной этиологии) инсультов на каждую тысячу пролеченных больных. Данный эффект сохранялся во всех анализируемых подгруппах пациентов, независимо от географического региона, предшествующего приема варфарина, возраста, пола, степени почечной дисфункции, риска инсульта и других факторов.

Апиксабан продемонстрировал приемлемый профиль безопасности и отсутствие неожиданных побочных эффектов. Частота отмены апиксабана была ниже таковой варфарина: 25,3% против 27,5% ($p = 0,001$).

Таким образом, апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки является альтернативой варфарину, который, несмотря на высокую профилактическую эффективность в отношении инсульта, характеризуется достаточным вариабельным ответом на терапию, высоким риском взаимодействия с другими препаратами и продуктами питания, требует тщательного лабораторного контроля, повышает риск кровотечений (в том числе внутричерепных). Апиксабан не только эффективнее предупреждает инсульт, но и существенно реже вызывает кровотечения, не требует регулярного контроля за свертывающей системой крови, и его прием сопряжен с меньшим риском отмены антикоагулянтной терапии.

Эти выводы подтверждаются и результатами РКИ AVERROES (S. Connolly et al., 2011), в котором апиксабан сравнивали с АСК в лечении пациентов с ФП, для которых прием варфарина был невозможен по разным причинам. В этом исследовании апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки снижал частоту инсульта и системных тромбоэмболий на 55% по сравнению с АСК, не повышая при этом риска больших кровотечений. Частота летальных исходов среди больных, получающих апиксабан, оказалась меньшей по сравнению с таковой в группе АСК. При этом в группе апиксабана отмечена более низкая частота случаев прекращения терапии.

В недавно завершенных РКИ, посвященных поиску альтернативы АВК и изучению эффектов новых пероральных антикоагулянтов, варфарин сравнивали также с другим ингибитором фактора Ха – ривароксабаном (исследование ROCKET-AF, 2011) и прямым ингибитором тромбина – дабигатраном (исследование RE-LY, 2009). Согласно полученным результатам оба препарата как минимум не уступали варфарину по эффективности в предупреждении инсульта. В то же время общая частота крупных кровотечений, наблюдавшаяся

в исследованиях при приеме дабигатрана и ривароксабана, не отличалась от таковой в группах варфарина. В исследовании RE-LY частота массивных кровотечений на фоне приема варфарина была выше по сравнению с дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в сутки, но не с дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в сутки, хотя использование обеих доз дабигатрана приводило к снижению частоты внутричерепных кровоизлияний по сравнению с варфарином. В то же время дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки обуславливал такую же частоту развития первичной конечной точки эффективности, как и при приеме варфарина.

В исследовании ARISTOTEL апиксабан назначали в дозе 5 мг 2 раза в сутки, а в случае, если прогнозировалось снижение его экскреции, доза препарата уменьшалась. Апиксабан, назначаемый таким образом, продемонстрировал преимущества, показанные для обеих доз дабигатрана – более низкую частоту инсульта и большую безопасность в отношении риска развития желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с варфарином. Снижение частоты геморрагических осложнений на фоне применения апиксабана отмечалось во всех подгруппах, сформированных по тому или иному клинически важному признаку, в том числе и по возрасту (J. Eikelboom et al., 2011). Кроме того, как показали исследования ARISTOTEL и AVERROES, у пациентов, принимавших апиксабан, реже развивался инфаркт миокарда по сравнению с теми, у кого применяли варфарин и аспирин.

По данным исследования ROCKET-AF, в котором использовали ИТТ анализ, новый пероральный антикоагулянт ривароксабан оказался не менее эффективным в профилактике инсульта и системной тромбоэмболии, чем варфарин (M. Patel et al., 2011). В группе ривароксабана частота внутричерепных кровоизлияний и фатальных кровотечений была ниже по сравнению с группой варфарина. По влиянию на другие виды больших кровотечений ривароксабан преимуществ не продемонстрировал.

Таким образом, результаты исследования ARISTOTEL отличаются от данных других исследований, в которых сопоставляли эффекты новых пероральных антикоагулянтов и варфарина. Указанные отличия можно объяснить назначением разных доз препаратов, каждый из которых к тому же обладает индивидуальными особенностями фармакокинетики и фармакодинамики (C. Frost et al., 2011). Кроме того, определенную роль играет и дизайн исследований, в частности характеристики пациентов.

Более низкий риск геморрагического инсульта на фоне приема всех трех новых пероральных антикоагулянтов указывает на существование специфического риска, ассоциированного с варфарином. Этот риск, наиболее вероятно, обусловлен ингибированием варфарином нескольких факторов коагуляции или взаимодействием между варфарином и комплексами тканевого фактора VIIa в головном мозге (N. Maskman, 2009).

Таким образом, у пациентов с ФП апиксабан превосходил варфарин в профилактике инсульта и системной эмболии, вызывал меньше кровотечений и обеспечивал более низкую смертность.

По материалам статьи Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981-992.

Перевод с англ. Глеба Данина

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.

WUKAP10314008

Профілактика інсульту / системної емболії у пацієнтів з неклапанною ФП

ПРОДЕМОНСТРОВАНО
перевагу щодо
профілактики
ІНСУЛЬТУ /
СИСТЕМНОЇ ЕМБОЛІЇ
порівняно з варфарином¹

ПРОДЕМОНСТРОВАНО
перевагу щодо
зниження
РИЗИКУ
ВЕЛИКИХ КРОВОТЕЧ
порівняно з варфарином¹

ЕЛІКВІС® поєднує обидві переваги

Обери ЕЛІКВІС® – інгібітор Ха фактора,
що продемонстрував краще зниження ризику
інсульту / системної емболії із значно нижчим
ризиком великих кровотеч порівняно із варфарином.¹

ЕЛІКВІС® (апіксабан): прямий інгібітор фактора Ха для перорального прийому, показаний для профілактики інсульту і системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НКФП), які мають один або більше факторів ризику, таких як раніше перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік понад 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптомна серцева недостатність (клас NYHA >II).¹

Література:

1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.

ЕЛІКВІС (апіксабан) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 таблеток по 2,5 мг, у блистері, по 2 блистери або по 5 мг по 6 блистерів у пацієні з картону.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату. Показання до застосування. Таблетки по 2,5 мг: профілактика венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію з протезування колінного або кульшового суглоба. Таблетки по 2,5 та 5 мг: профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, у яких мають місце один або більше факторів ризику, таких як наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік \geq 75 років і старше, гіпертонія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента. Клінічно значуща активна кровотеча. Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі. Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують перорально, запиваючи водою, з їжею чи без їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на день. Першу дозу слід прийняти через 12-24 години після операції. Рекомендована тривалість лікування пацієнтів, що перенесли операцію з метою заміни кульшового суглоба становить 32-38 днів; колінного – 10-14 днів. Рекомендована доза препарату при профілактиці інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь становить 5 мг перорально двічі на день. **Побічні реакції.** Загальними небажаними реакціями були носова кровотеча, забиття, гематурія, гематома, крововилив у око та шлунково-кишкові кровотечі. Застосування Еліквіс може бути пов'язане із збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічної анемії. **Особливості застосування.** Дані про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. На сьогоднішній день невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Ефективність та безпека застосування Еліквіс дітям до 18 років не встановлена. Пацієнтам з рівнем креатиніну сироватки \geq 133 мкмоль/л (віком \geq 80 років або з масою тіла \leq 60 кг слід призначати меншу дозу апіксабану, а саме 2,5 мг двічі на добу). Пацієнти з ознаками тяжкого порушення функцій нирок (кпіренс креатиніну 15-29 мг/л) також повинні приймати 2,5 мг двічі на день. Відомого антитоду до препарату не існує. У разі виникнення геморагічних ускладнень необхідно припинити лікування та провести обстеження джерела кровотечі. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Паралельне лікування пацієнтів будь-якими іншими антикоагулянтами протипоказане. Застосування одночасно з антитромбоцитарними препаратами підвищує ризик кровотечі. Слід проявляти обережність, при паралельному використанні нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи ацетилсаліцилову кислоту. Не рекомендується застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкими порушеннями функцій печінки, призначати пацієнтам, при системному лікуванні потужними інгібіторами одночасно СYP3A4 та P-глі або інгібіторами протезазу ВІЛ. Одночасне застосування препарату Еліквіс та потужних препаратів-індукторів СYP3A4 та P-глі може призвести до зниження експозиції апіксабану приблизно на 50%. **Фармакологічні властивості.** Апіксабан є потужним зворотним прямим та високоселективним інгібітором активного сайту фактора Ха, призначеним для перорального прийому. За рахунок пригнічення фактора Ха апіксабан перешкоджає утворенню тромбіну та формуванню тромба. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. **Реєстраційні посвідчення МОЗ України** № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02 від 27.06.2014.

I.M. Горбась, д.м.н., професор, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Артеріальна гіпертензія в сільській популяції України: поширеність, динаміка, контроль

Негативна динаміка основних показників здоров'я сільського населення свідчить про актуальність проблеми охорони та зміцнення здоров'я працівників сільськогосподарського виробництва. За даними офіційної статистики, сільські мешканці становлять майже третину (31,0%) населення України, а рівень смертності серед них значно перевищує відповідні показники серед міського населення, причому ця ситуація зберігається понад 25 останніх років і має тенденцію до зростання (рис. 1).

У наш час 69,7% селян умирають від хвороб системи кровообігу (ХСК), а саме: від ішемічної хвороби серця та цереброваскулярних захворювань, які на 88,2% визначають рівень смертності від серцево-судинних захворювань.

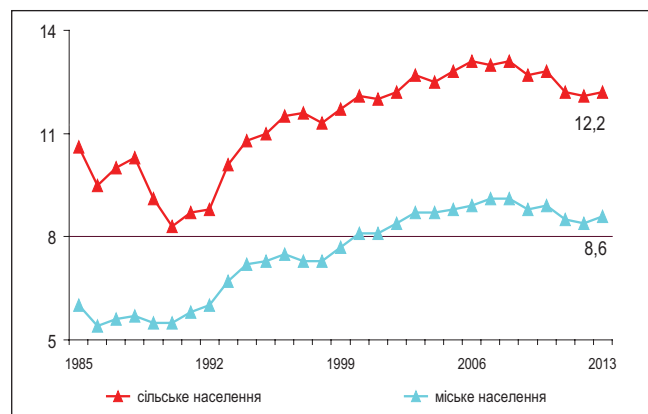


Рис. 1. Динаміка смертності від ХСК населення України (на 1000 осіб)

Структуру причин смертності сільського населення визначають в основному такі ж класи хвороб, як і серед міського населення. Проте смертність від ХСК у сільських мешканців більша, ніж у міських (70 проти 65%).

Відомо, що артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із провідних факторів ризику розвитку ХСК та виникнення їх ускладнень [4-6]. Тому встановлення дійсного рівня поширеності цієї патології та стану її контролю є об'єктивною підставою для розробки науково-обґрунтованої системи профілактики, широке впровадження якої сприятиме зниженню захворюваності та смертності селян, збільшенню тривалості їхнього життя.

З метою оцінки епідеміологічної ситуації щодо АГ та її динаміки в сільській популяції проведено з інтервалом у 6 років стандартизовані дослідження серед сільського населення віком від 18 до 64 років (2175 та 1455 осіб) в Івано-Франківській, Полтавській та Черкаській областях.

Результати епідеміологічного обстеження чоловіків і жінок свідчать про досить високу поширеність АГ у сільській популяції, стандартизований за віком показник якої становить 36,3% (38,6% серед чоловіків і 35,9% серед жінок) (рис. 2).

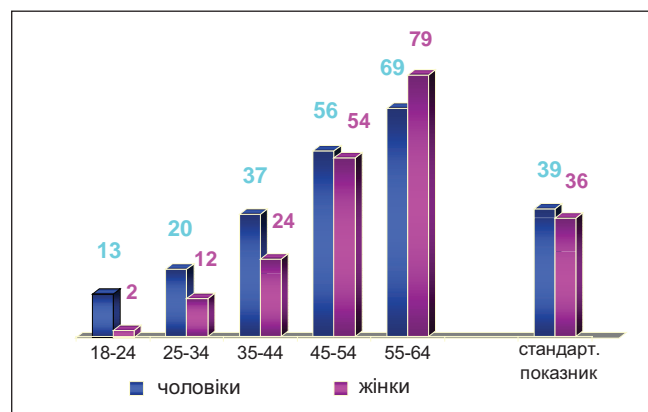


Рис. 2. Статеві-вікова поширеність АГ у сільській популяції (%)

Розповсюдженість АГ збільшується з віком: від 13,1% у 18-24 роки до 69,2% у 55-64 роки серед чоловіків і, відповідно, від 2,0 до 79,4% серед жінок, причому найзначніше її зростання реєструється у віці 35-44 роки, у зв'язку з чим саме ця вікова група потребує найбільшої уваги.

У структурі АГ домінує АГ I ступеня, питома вага якої становить 51,1%; 2 ступеня визначається у 35,4%, а 3 ступеня – у 13,5% осіб із підвищеним артеріальним тиском (АТ). Із віком кількість осіб з АГ I ступеня поступово зменшується, а частельність хворих із більш високими рівнями АТ зростає.

Аналіз розподілу АГ за формами свідчить, що найбільш поширеною (62,0%) є змішана форма, яка становить 59,3% серед чоловіків і 64,5% серед жінок, причому рівень захворюваності нею збільшується з віком. Розповсюдженість ізольованої діастолічної форми АГ, що мало змінюється з віком, становить у цілому 17,1% (19,1% серед чоловіків і 15,1% серед жінок).

Враховуючи, що частота ізольованої систолічної АГ у популяції є досить високою: у 20,9% пацієнтів з АГ визначається збільшення систолічного АТ (САТ) за нормальних значень діастолічного АТ (ДАТ), слід звернути на цей факт особливу увагу, оскільки відомо, що особи з ізольованою систолічною АГ мають високий рівень індивідуального ризику смерті від ХСК [3].

Ризик розвитку серцево-судинних захворювань істотно зростає за наявності кількох чинників ризику причому не адитивно, а мультиплікативно. При однаковому рівні АТ ризик розвитку ХСК буде визначатись наявністю інших факторів ризику та їх комбінацією.

Результати проведеного дослідження свідчать про високу поширеність основних чинників ризику серед осіб із підвищеним АТ (рис. 3).

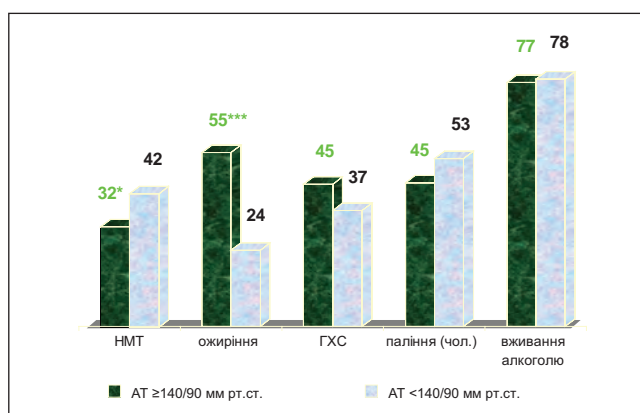


Рис. 3. Поширеність факторів ризику серед осіб із підвищеним та нормальним рівнями АТ (%)

Серед хворих на АГ 34,9% чоловіків і 29,1% жінок мають надлишкову масу тіла (НМТ), і, відповідно, 46,4 та 61,6% хворих страждають на ожиріння. Т аким чином, проблеми, пов'язані з надмірною вагою, мають місце у понад 80% чоловіків і у понад 90% жінок із підвищеним АТ. Слід зазначити, що ожиріння як фактор ризику досить поширене в сільській популяції та визначається серед хворих на АГ чоловіків у 2,8 раза частіше, а серед жінок із АГ – у 2,2 раза частіше, ніж у осіб із нормальним АТ.

Про наявність прямого тісного зв'язку між масою тіла та рівнем АТ свідчить також аналіз поширеності АГ залежно від індексу маси тіла (ІМТ). Серед сільського населення у пацієнтів із НМТ АГ визначається в 3,5 раза частіше, а у осіб з ожирінням – у 6,2 раза частіше, ніж у обстежених з нормальною масою тіла (табл. 1).

Індекс маси тіла, кг/м ²	Чоловіки	Жінки	Обидві статі
≤24,9	22,1	1,1	10,7
25,0 ≤ ІМТ ≤ 29,9	43,3**	32,7***	37,2***
≥30,0	70,8***	63,5***	66,1***

p<0,01; *p<0,001.

Майже у половини осіб з АГ (44,7%) виявляється гіперхолестеринемія (ГХС). Аналіз показує, що частота АГ серед сільських мешканців із ГХС становить 54,1%, що в 1,6 раза вище, ніж серед осіб, у яких рівень холестерину <5,2 ммоль/л (p<0,001).

Отже, поширеність таких важливих і потенційно коригованих чинників ризику, як НМТ, ожиріння та ГХС є надзвичайно високою серед осіб з АГ і значною мірою зумовлена особливостями харчування селян, що мають певні відхилення від рекомендованих норм, а саме: надлишковим споживанням жирів, особливо тваринного походження, а отже, продуктів, що містять холестерин; незбалансованістю жирних кислот у складі жирів (співвідношення поліненасичених жирних кислот до насичених становить 0,6 замість 1,0); надмірним вживанням цукру тощо.

Дослідження показало, що серед чоловіків з АГ 45,2% є курцями, до того ж із досить високою інтенсивністю куріння: середня кількість викурених сигарет становить 19,7±0,9 штук на день. Частота цієї шкідливої звички серед



I.M. Горбась

жінок з АГ значно менша – 4,1%, а от інтенсивність куріння також висока – 10,2±2,0 сигарети на день. Вживають алкогольні напої 76,8% обстежених із підвищеним АТ. Цукровий діабет частіше реєструється у осіб з АГ (серед чоловіків у 2,2 раза, а в жіночій популяції – у 1,5 раза) у порівнянні з особами, що мають нормальний рівень АТ.

Одним із компонентів, що характеризують епідеміологічну ситуацію щодо АГ, є стан її контролю в популяції, в основі якого лежать три складові: інформованість населення про наявність захворювання, охоплення медикаментозним лікуванням та ефективність терапії.

Проведене дослідження показало, що в сільській популяції нашої країни знають про наявність АГ 63,0% осіб із підвищеним АТ (50,9% чоловіків і 70,1% жінок), приймають певні антигіпертензивні препарати тільки 43,1% (25,7% чоловіків і 58,7% жінок), а ефективність лікування досягається лише у 10,5% пацієнтів (3,7% чоловіків і 16,9% жінок).

Привертає увагу той факт, що рівень контролю АГ залежить від статі хворих: серед сільських жінок значно вища обізнаність про наявність захворювання, вдвічі більший відсоток охоплених медикаментозним лікуванням і майже в 5 разів вища його ефективність, ніж у чоловіків.

Показник ефективності лікування залежить від багатьох факторів, найважливішими з яких є правильність зроблених лікарем призначень і ретельність їх виконання хворими. Проведене дослідження показало, що нормалізувати підвищений АТ за допомогою одного препарату намагаються 39,4% хворих. Питома вага комбінованої антигіпертензивної терапії становить 60,6%.

Для нормалізації підвищеного АТ за допомогою монотерапії найчастіше (51,2%) призначають інгібітори АПФ. Бета-адреноблокатори приймають 18,6% хворих, блокатори рецепторів ангіотензину II – 8,5%, антагоністи кальцію – 3,9%, частота призначень діуретиків становить 0,8%. За допомогою препаратів другої лінії намагаються нормалізувати тиск 17,0% хворих.

Серед хворих, що застосовують комбіновану антигіпертензивну терапію, переважна більшість пацієнтів (76,8%) приймає 2 препарати, 22,7% осіб – комбінацію з 3 препаратів і 0,5% – комбінацію з 4 препаратів. Комбінована терапія 2 антигіпертензивними засобами найчастіше включає інгібітор АПФ із діуретиком (65,8%), але майже половину цих призначень (46,9%) становить, на жаль, каптоприл/гідрохлортiazид. Серед призначень 3 препаратів майже половина – це препарати 2-го ряду: аделфран езидрекс та норматенс.

Таким чином, проведене дослідження показало, що в сільській популяції значно поширені захворюваність на АГ та її основні чинники ризику, на неналежному рівні контроль АГ. Цілком закономірно, що за наявності нездовільного стану справ із корекцією супутніх предикторів і певних недоліків у медикаментозній терапії ефективність лікування АГ є дуже низькою.

Аналіз динаміки епідеміологічної ситуації щодо АГ серед сільського населення показав, що протягом 6-річного періоду поширеність АГ у цій популяції практично не змінилася, коливаючись у діапазоні від 38,8 до 38,6% у чоловіків і від 35,6 до 35,9% у жінок.

При майже незмінній поширеності АГ реєструється певний перерозподіл питомої ваги її окремих форм. Зменшення частоти ізольованої систолічної (від 26,3 до 20,9%) та змішаної (від 66,3 до 62,0%) форм АГ у популяції треба оцінювати позитивно, тому що, як відомо, у осіб із підвищеним САТ ступінь індивідуального ризику смерті від серцево-судинних захворювань більш високий [2].

Структура АГ залежно від середнього рівня АТ у сільській популяції в цілому протягом 6 років також дещо змінилася. За рахунок зменшення кількості осіб з АГ 3 ступеня з 17,6 до 13,5% зросла питома вага АГ 2 ступеня з 32,5 до 35,4%. Частка хворих з АГ 1 ступеня залишається практично незмінною, коливаючись від 49,9 до 51,1%. Отже, тенденцію щодо перерозподілу ступенів АГ в сільській популяції можна характеризувати як сприятливу.

Результати проведеного нами дослідження свідчать, що на рівень АТ впливає наявність чинників ризику. Якщо рівень АТ при ізольованій АГ можна умовно прийняти за нуль, то при сполученні АГ з одним із факторів ризику САТ зростає в середньому на 5,3 мм рт. ст. ($p > 0,05$), а ДАТ – на 3,1 мм рт. ст. ($p > 0,05$). Сполучення АГ із двома чинниками ризику сприяє збільшенню САТ на 5,4 мм рт. ст. ($p > 0,05$), а ДАТ – на 3,8 мм рт. ст. ($p > 0,05$). Якщо АГ сполучається з трьома та більше факторами ризику, то рівень САТ підвищується на 8,4 мм рт. ст. ($p > 0,05$), а ДАТ – на 5,8 мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Аналіз поширеності факторів ризику серед осіб з АГ показує, що за період спостереження частота НМТ практично не змінилася, у той час як розповсюдженість ожиріння і куріння (серед жінок) зросла, а частота ГХС, цукрового діабету, споживання алкоголю та куріння (серед чоловіків) зменшилася (табл. 2).

Показники	Обстеження		P	
	I	II		
НМТ, %	32,9	31,7	>0,05	
Ожиріння, %	49,8	54,7	<0,001	
ГХС, %	53,6	44,7	<0,001	
Куріння	Серед чоловіків, %	49,5	45,2	<0,001
	Серед жінок, %	2,6	4,1	>0,05
Вживання алкоголю, %	84,5	76,8	<0,001	
Цукровий діабет, %	3,3	2,4	>0,05	

Отже, частота потенційно коригованих факторів ризику серед осіб із підвищеним рівнем АТ залишається надзвичайно високою.

Які ж причини могли призвести до такої динаміки показників у популяції? Серед чинників, що зумовлюють високу загальну та серцево-судинну смертність, розглядають низький рівень життя та низький соціально-економічний статус [9]. Відомо, що рівень освіти значно впливає на профіль ризику. Так, із підвищенням рівня освіти зменшується частота АГ і куріння, збільшується кількість жінок і зменшується кількість чоловіків з нормальною вагою. З одного боку, істотно зростання освітнього рівня, впливає на підвищення рівня інформованості людей щодо питань здоров'я та контролю факторів ризику. З іншого боку, значно зменшується кількість осіб, професійна діяльність яких пов'язана з фізичною працею. Саме у таких осіб спостерігається більш високий рівень АГ і вони частіше мають звичку до куріння. У осіб, професійна діяльність яких пов'язана з розумовою працею, частіше реєструються порушення обміну ліпідів та гіподинамія. Сьогодні у фахівців немає єдиної думки щодо впливу рівня освіти на серцево-судинну захворюваність і смертність, а залежність факторів ризику від рівня освіти, скоріше за все, пояснюється більш свідомим ставленням освічених людей до свого здоров'я.

Отримані нами результати дослідження свідчать про те, що протягом 6 років у сільській популяції України освітній рівень населення істотно не змінився, але спостерігається тенденція до збільшення кількості осіб із високою освітою. Так, відсоток чоловіків з таким освітнім рівнем підвищився з 17,4 до 22,9% ($p > 0,05$), жінок з 18,0 до 22,0% ($p > 0,05$), а кількість осіб із середньою освітою зменшилася від 78,9 до 74,4% ($p > 0,05$) серед чоловіків і від 78,2 до 74,8% ($p > 0,05$) серед жінок.

Що стосується сімейного стану, відомо, що когорта не одружених, розлучених та вдових характеризується як найбільш несприятливі щодо ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Проведений аналіз свідчить, що протягом 6 років у структурі сільської популяції за показником «шлюбний стан» також відбулися певні зміни. Так, збільшилась кількість вдівців з 0,9 до 1,8% ($p > 0,05$) та вдів з 6,6 до 9,7% ($p > 0,05$), розлучених з 4,5 до 5,0% ($p > 0,05$) серед чоловіків та з 9,1 до 13,1% ($p > 0,05$) серед жінок. Виявлені зміни характеризуються як несприятливі щодо ризику серцево-судинних захворювань.

Аналіз динаміки стану контролю АГ у сільській популяції показав, що протягом 6 років відзначається незначне зменшення обізнаності людей про наявність у них захворювання. Стосовно охоплення хворих антигіпертензивним лікуванням та його ефективності визначаються позитивні тенденції, хоча зміни в показниках статистично не вірогідні (табл. 3).

Відомо, що жінки більше уваги приділяють своєму здоров'ю, сумлінніше ставляться до рекомендацій лікаря,

Показники	Чоловіки		Жінки		Обидві статі	
	Обстеження		Обстеження		Обстеження	
	I	II	I	II	I	II
Обізнаність про наявність АГ, %	55,5	50,9	87,4	70,1**	67,8	63,0
Охоплення лікуванням, %	23,3	25,7	55,7	58,7	38,3	43,1*
Ефективність лікування, %	3,4	3,7	15,2	16,9	8,1	10,5

Примітки: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

ретельніше виконують його призначення. Тому серед жінок, у порівнянні з чоловіками, вірогідно більше осіб, які знають про наявність у них підвищеного рівня АТ, значно більший відсоток охоплених медикаментозним лікуванням і вищий показник його ефективності.

Для зниження ризику розвитку тяжких ускладнень АГ важливим є своєчасне призначення антигіпертензивної терапії, яка обов'язково має включати заходи щодо зміни способу життя. Лікування може починатися з одного препарату однак слід враховувати здатність будь-якого засобу при монотерапії досягти цільових значень АТ <140/90 мм рт. ст. не перевищує 20–30% від усіх пацієнтів з АГ, окрім хворих із першим ступенем підвищення АТ [8].

У більшості проведених досліджень частіше застосовували комбінації з двох або більше препаратів для зниження рівня АТ. Встановлено, що комбіновану терапію частіше використовують у хворих на цукровий діабет, із хворобами нирок – у тих, хто має високий ризик. Комбіноване лікування АГ має певні переваги порівняно з монотерапією: у першому випадку лікарські засоби можуть призначатися в низьких дозах, що дозволяє уникнути побічних ефектів; доступні фіксовані низькодозові комбінації (два препарати сполучаються в одній пігулці), що спрощує лікування і оптимізує комплаєнс пацієнта; стартове призначення комбінації препаратів може досягти цільового АТ раніше, ніж у разі монотерапії тощо. Отже, комбіноване лікування слід розглядати як терапію першого вибору насамперед за наявності високого серцево-судинного ризику, тобто у тих пацієнтів, у яких рівень АТ перевищує порогові значення САТ >20 мм рт. ст. або ДАТ >10 мм рт. ст., або у хворих із помірним зростанням рівня АТ, але за наявності багатьох асоційованих факторів ризику, субклінічних уражень органів-мішеней, цукрового діабету, ниркового або серцево-судинного захворювання [8].

За результатами проведених нами досліджень упродовж 6-річного періоду динаміку співвідношення монотерапії та комбінованого лікування слід оцінювати як позитивну (рис. 4). Стереотипи медикаментозної терапії АГ у цілому відповідають сучасним концепціям (табл. 4).

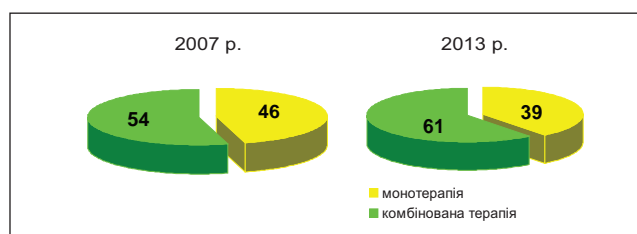


Рис. 4. Динаміка характеру антигіпертензивної терапії (%)

Класи препаратів	Дослідження	
	I	II
Інгібітори АПФ	46,8	67,6**
β-Адреноблокатори	16,7	17,7
Антагоністи кальцію	4,7	10,4
Діуретики	50,2	48,9
Антагоністи рецепторів ангіотензину II	0,4	5,2
Інші класи препаратів	30,7	12,8*

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

Серед комбінованих препаратів безперечним лідером є сполучення інгібітора АПФ із діуретиком. Протягом 6 років питома вага цього сполучення в структурі комбінованої антигіпертензивної терапії зросла від 52,0 до 65,8%, однак майже половину призначень цієї комбінації незмінно становить каптоприс/гідрохлортiazид (46,9%). Відсоток сполучення β-адреноблокатора з діуретиком за той же період спостереження зменшився від 14,4 до 2,0%.

Комбінацію інгібітора АПФ з антагоністом кальцію приймають 3,0% хворих. Сполучення трьох антигіпертензивних препаратів приймає кожен четвертий пацієнт (22,1%), але половина з них (10,1%) намагаються нормалізувати тиск фіксованими комбінаціями лікарських засобів другого ряду.

Аналіз частоти використання антигіпертензивних препаратів за окремими класами показав, що безперечним лідером є інгібітори АПФ, причому частота їх призначень за 6-річний період збільшилася з 46,8 до 67,6%, кожен шостий хворий (17,7%) приймає β-адреноблокатори, а кожний десятий (10,4%) – антагоністи кальцію. Відсоток препаратів другого ряду в цілому зменшився з 30,7 до 12,8% (табл. 5).

Отже, проведене дослідження показало, що, незважаючи на існуючі позитивні зміни показників щодо контролю АГ і якості її медикаментозного лікування, поширеність цього захворювання та його основних чинників ризику серед сільського населення залишається високою. Істотний дефіцит знань щодо причин та наслідків підвищеного рівня АТ у осіб з АГ не дозволяє очікувати серед них ні формування досить сильної мотивації до її контролю, ні тим більше усвідомлених зусиль щодо профілактики захворювання й ведення здорового способу життя. Слід ще раз підкреслити про необхідність організації та проведення максимально широкої інформаційної кампанії з питань АГ, у якій провідну роль мають відігравати засоби масової інформації. У той же час не можна недооцінювати роль первинних структур охорони здоров'я. Дуже важливо, щоб знеособлена інформація, яка потрапляє до людини через газету, радіо- або телепередачу, була підкріплена персонально адресованою і конкретно сформульованою порадою медичного працівника. Лікар має пояснити пацієнту важливість проведення лікування, виконання режиму прийому лікарських засобів, наслідки самовільного припинення терапії; переконати хворого у необхідності зміни способу життя з метою зниження до мінімуму впливу виявлених факторів ризику. Більшість відвідувачів поліклінік висловлюють бажання отримувати інформацію про здоров'я, засоби його збереження та зміцнення від лікарів, які, на жаль, недостатньо використовують ресурс контакту й спілкування з пацієнтами для проведення детального і повного профілактичного консультування [1].

Стан справ стосовно немедикаментозної корекції АГ також є незадовільним через поверхове ставлення лікарів до проблеми контролю АГ, незрозуміння її найважливіших принципів, а інколи й небажання дотримуватися їх. У подібній ситуації цілком закономерно, що ефективність лікування АГ залишається низькою.

У наш час набула поширення нова медична спеціальність «лікар загальної практики – сімейної медицини», основним завданням якої є профілактика захворювань і навчання пацієнта. Сімейний лікар має унікальну можливість успішно лікувати АГ, коригувати чинники ризику хворих за допомогою медикаментозних і немедикаментозних втручань. Однак ставлення більшості медичних працівників до профілактики, ефективності заходів щодо зміни способу життя залишається скептичним. Так, 56% опитаних лікарів вважають, що результати профілактики є незначними та не виправдовують докладених зусиль [7]. Медичні працівники недостатньо поінформовані щодо критеріїв та методів корекції факторів ризику розвитку АГ, під час призначення лікування хворим орієнтуються не на ступінь ризику ускладнень АГ, а на одну з її складових – рівень АТ [1].

Несприятлива епідеміологічна ситуація щодо АГ свідчить про необхідність організації та проведення максимально широкої інформаційної кампанії з питань АГ, зокрема, серед сільського населення. Її провідними учасниками повинні бути засоби масової інформації разом із медичними працівниками первинних структур охорони здоров'я. Вирішення поточних проблем сприятиме покращенню профілактики і лікування АГ зокрема та серцево-судинних захворювань у цілому.

Література

- Еганян Р.А., Ощепков Е.В., Шатерникова И.Н. и соавт. Информированность врачей первичного звена здравоохранения в области профилактики артериальной гипертензии и факторов риска ее развития // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2003. – № 3. – С. 6–10.
- Кваша О.О. Популяционная оценка внеску факторов риска сердечно-сосудинных заболеваний в смертность за данными 20-річного проспективного дослідження / Автореф. дис. на здоб. наук. ступеня д-ра мед. наук. – К. – 2008. – 40 с.
- Константинов В.В., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и соавт. Профиль риска сердечно-сосудистого здоровья и его вклад в выживаемость у мужчин и женщин Москвы в возрасте 35–64 лет // Профилактическая медицина. – 2013. – № 1. – С. 3–7.
- Концевая А.В., Калинина А.М., Концевая Т.Б., Омеляненко М.Г. Факторы, определяющие эффективность контроля артериальной гипертензии, и приоритеты в управлении этими факторами // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2006. – № 4. – С. 3–6.
- Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» – К. – 2012. – 106 с.
- Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. и соавт. Артериальная гипертензия и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – № 4. – С. 11–15.
- Фролова Е.В., Плавинский С.Л., Моисеева И.Е. и др. Эффективность немедикаментозной коррекции артериальной гипертензии в общей врачебной практике // Кардиология. – 2004. – № 5. – С. 35–39.
- ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 4. – С. 62–157.
- Galobardes B., Costanza M.C., Bernstein M.S. et al. Trends in risk factors for lifestyle-related diseases by socioeconomic position in Geneva, Switzerland, 1993–2000: health inequalities persist // Am.J.Pub.health. – 2003. – 93(8), p. 1302–1309.

Аторвастерол

РЯТУЄ ЖИТТЯ ВЖЕ СЬОГОДНІ¹



¹Мається на увазі зниження смертності при прийомі Аторвастеролу (Colhoun et al., Lancet 2004; 364: 685-96).



Полаприл – другого шансу може не бути¹



¹ Мається на увазі зниження смертності у пацієнтів з інфарктом міокарду при прийомі Полаприлу.

Польфарма – фармацевтична компанія №1 у Польщі!



Турбота про якість продукту
на кожному етапі виробництва



Ванатекс Валсартан



Ванатекс Комбі Валсартан + Гідрохлортіазид



Ванатекс – впевненість у результаті¹

¹ Calhoun et al, Curr Med Res Opin 2008; 24: 2303-2311.





Ведение пациентов с артериальной гипертензией: европейский опыт

10 октября и 13 ноября в г. Киеве под патронатом Посольства Республики Польша в Украине состоялись международные симпозиумы Клиники артериальной гипертензии Института кардиологии в г. Варшаве и ГУ «Институт Сердца МЗ Украины», посвященные вопросам диагностики и лечения артериальной гипертензии (АГ). В мероприятиях приняли участие ведущие польские ученые-кардиологи, которые рассказали о современных направлениях ведения пациентов с этим заболеванием и поделились собственным опытом внедрения в клиническую практику европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ.

Практическим принципам диагностики первичной и вторичной АГ был посвящен доклад руководителя Клиники артериальной гипертензии Института кардиологии (г. Варшава, Польша), профессора Анджея Янушевича, который отметил, что своевременная диагностика первичной АГ является важным условием успешного лечения этого заболевания и улучшения прогноза пациентов.



Проведение стандартных исследований у больных с первичной АГ не требует больших затрат — определение показателей углеводного, липидного и электролитного обмена можно провести в условиях любого поликлинического отделения. Между тем эти исследования необходимы для оценки сердечно-сосудистого (СС) риска пациентов и определения дальнейшей тактики их ведения. Большую роль в диагностике, оценке риска и успешном лечении АГ играет сегодня амбулаторное измерение артериального давления (АД), особенно суточный мониторинг (СМАД), позволяющий диагностировать маскированную АГ, АГ «белого халата», изолированную амбулаторную АГ и обнаружить ночные подъемы АД. СМАД сопряжен с минимальными затратами, прост в исполнении и должен использоваться сегодня как можно шире практичными врачами. В современных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии (ESC/ESH, 2013) подчеркивается, что показанием для проведения СМАД являются в том числе высокие нормальные показатели АД при амбулаторном измерении, а также нормальные значения АД в кабинете врача у пациентов с бессимптомными поражениями органов-мишеней или высоким суммарным риском, например при сахарном диабете (СД) 2 типа.

Значительная часть доклада профессора А. Янушевича была посвящена диагностике вторичной АГ, наиболее частыми причинами которой являются стеноз почечных артерий (СПА) и первичный гиперальдостеронизм. Частота обнаружения этих состояний особенно высока среди пациентов с тяжелой АГ, устойчивой к антигипертензивной терапии. Более редкой причиной является хромаффинная опухоль — феохромоцитомы, несвоевременная диагностика которой создает угрозу для жизни пациента.

Стеноз почечных артерий

Диагностика СПА требует использования более дорогостоящих визуализирующих методик, поэтому важно правильно проводить отбор больных для соответствующего обследования. Подозревать наличие СПА можно у пациентов с тяжелой, устойчивой к лечению АГ; с почечной недостаточностью неизвестной этиологии; стенокардией, плохо поддающейся лечению; ишемической болезнью сердца (ИБС) с многососудистым поражением. Проявить настороженность следует также при наличии разницы в размерах почек >1,5 см.

Наличие СПА, даже значительного, не всегда является абсолютным показанием для проведения ангиопластики — данный вывод был сделан на основании результатов исследований ASTRAL и CO RAL, в которых показано, что использование фармакологического лечения в сочетании с ангиопластикой почечных артерий не имеет преимуществ в отношении существенного снижения АД, улучшения почечной функции и прогноза по сравнению с оптимальной фармакологической терапией.

Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA, 2013) интервенционное лечение обосновано у следующих категорий пациентов с гемодинамически значимым СПА:

- с резистентной и злокачественной АГ, с АГ и уменьшением размеров одной почки неизвестной этиологии и с непереносимостью лекарственных средств;
- с прогрессирующей почечной недостаточностью (особенно при СД), двусторонним СПА или с СПА единственной функционирующей почки;
- с необъяснимыми повторяющимися эпизодами застойной сердечной недостаточности или эпизодами отека легких (синдром Пикеринга — двусторонний СПА или критическое сужение одной почечной артерии в сочетании с отеком легких).

Помимо обнаружения СПА, крайне важно установить его этиологию для определения дальнейшей тактики лечения и решения вопроса о проведении интервенционной терапии, что и подчеркивается в современных европейских рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий. В рекомендациях ESC указывается на связь заболеваний почечных артерий с наличием таких факторов, как АГ, атеросклероз, пожилой возраст, СД, синдром Лериша, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и другие распространенные состояния.

Наиболее частыми причинами СПА являются атеросклеротический процесс (85-90% случаев), а также фибромышечная дисплазия (около 10% случаев).

Атеросклеротический стеноз почечных артерий

Наличие атеросклеротического СПА существенно повышает СС-риск, особенно у пожилых больных — в клинических исследованиях показано, что частота развития инсульта и инфаркта миокарда в популяции пациентов с АГ и атеросклеротическим СПА значительно превышает таковую у участников с АГ без поражения почечных артерий. Атеросклеротический СПА часто сочетается с СД и ИБС. Результаты крупного исследования, проведенного в Польше, показали, что у пациентов с АГ и ИБС с трехсосудистым поражением по результатам коронарографии СПА обнаруживается в 30% случаев. Поэтому в Варшавской клинике артериальной гипертензии стандартным подходом к обследованию больных АГ, которым показана коронарография, является проведение ангиографии почечных артерий.

Фибромышечная дисплазия

СПА, обусловленный фибромышечной дисплазией, часто выявляется у молодых пациентов и хорошо поддается лечению при своевременном проведении необходимых мероприятий. В случае принятия решения о необходимости интервенционного вмешательства у таких больных проводят баллонную пластику почечных артерий, что обеспечивает существенное снижение АД уже в первые часы после процедуры (J.V. Smit et al., 2013). Важно понимать, что фибромышечная дисплазия не является изолированным заболеванием почечных артерий — у этих пациентов достаточно часто удается обнаружить одновременное поражение и других сосудов (J.W. Olin et al., 2012). Опыт польских специалистов показывает, что у больных фибромышечной дисплазией почечных артерий в 30% случаев визуализируются изменения в экстра- и интракраниальных артериях и других сосудистых бассейнах. В связи с этим оправданным является подход, предполагающий исследование крупных артерий методом резонансной томографии у молодых пациентов с фибромышечной дисплазией почечных артерий.

Проблема СПА, обусловленного фибромышечной дисплазией, все больше привлекает сегодня внимание ученых. Рабочей группой ESH уже создан первый европейский консенсусный документ по диагностике и лечению таких пациентов. В Польше в настоящее время начата работа по созданию регистра больных с фибромышечной дисплазией почечных артерий.

Хромаффинная опухоль

Первое описание хромаффинной опухоли сделано немецким патологоанатомом Frankel в 1886 г. при аутопсии надпочечников у 18-летней пациентки, которая была госпитализирована с приступами тахикардии, головной боли, потливости, ухудшением зрения и скончалась через 10 дней после госпитализации от коллапса. Результаты аутопсии свидетельствовали о наличии у больной опухоли надпочечников. Впоследствии было установлено, что феохромоцитомы являются семейным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования и относятся к множественным эндокринным неоплазиям II типа (МЭН II). Сегодня в Польше создан самый большой в Европе регистр пациентов с феохромоцитомой (около 300 больных).

В настоящее время прогноз пациентов с феохромоцитомой оценивается прежде всего с точки зрения влияния этого заболевания на СС-риск. Ретроспективный анализ причин смерти таких больных показал, что наиболее частой причиной являются СС-осложнения — инфаркт миокарда, инсульт, нарушения ритма и проводимости (Ma yo Clin. Proc., 1981). Достаточно часто феохромоцитомы обнаруживаются только после развития СС-осложнений — кардиогенного шока,

отека легких, расслоения аорты и т.д. Безусловно, невозможно каждого пациента с перечисленными заболеваниями и состояниями обследовать на наличие феохромоцитомы, поэтому в практическом аспекте важно уметь выделить тех больных, у которых данное направление диагностического поиска может быть оправданным. В частности, к ним относятся пациенты с АГ с большим разбросом значений АД, чередованием приступов гипертензии и гипотензии, ортостатической гипотензией и/или тахикардией в вертикальном положении, парадоксальной реакцией на гипотензивные препараты, изменениями сердечного ритма, гипертонической ретинопатией/энцефалопатией.

Единственным радикальным методом лечения феохромоцитомы является хирургический. Правильное ведение пре- и послеоперационного периода с индивидуальным подходом к каждому пациенту обеспечивает существенное снижение риска смерти, поэтому важно помнить о существовании противопоказаний у больных с феохромоцитомой к некоторым группам препаратов: бета-адреноблокаторам (перед началом блокады α -адренорецепторов), особенно неселективным; антагонистам D_2 -дофаминовых рецепторов; трициклическим антидепрессантам; ингибиторам моноаминоксидазы, симпатомиметикам; химиотерапевтическим препаратам; опиоидным анальгетикам; препаратам, блокирующим нервно-мышечную проводимость; пептидным гормонам и кортикостероидам.

Профессор А. Янушевич отметил, что Варшавская клиника артериальной гипертензии имеет почти 30-летний опыт в лечении вторичной АГ, обусловленной СПА, первичным гиперальдостеронизмом, наличием хромаффинной опухоли и другими причинами. В настоящее время сотрудничество с Клиникой врожденных пороков сердца Института кардиологии в Варшаве позволяет широко использовать современные методы при осуществлении диагностического поиска у пациентов с тяжелой АГ. Совместно с Клиникой кардиологии и интервенционной ангиологии и Центром радиологии создана группа по интервенционному лечению АГ. Эти шаги позволили значительно улучшить диагностику и лечение вторичной АГ.

Профессор А. Янушевич выступил также с докладами, посвященными лечению АГ у больных СД и у беременных женщин.

Особенности ведения пациентов с СД с точки зрения современных рекомендаций

Докладчик напомнил, что СД является одним из факторов развития маскированной АГ, частота обнаружения которой у таких больных составляет почти 30% (Franklin et al., 2013). Поэтому проведение СМАД у пациентов с СД и нормальными показателями АД при амбулаторном измерении может рассматриваться как эффективная диагностическая процедура. СМАД позволяет выявить ночные подъемы АД, характерные для больных СД, и это особенно важно, учитывая возрастную роль контроля ночного АД в снижении СС-риска.

Выбор тактики ведения пациентов с АГ и СД 2 типа во многом определяется результатами оценки поражений органов-мишеней. Диагностический поиск следует начинать как можно раньше, до развития клинических проявлений, направляя свое внимание в первую очередь на признаки субклинического поражения органов-мишеней.

В качестве наиболее чувствительного маркера нарушения почечной функции следует рассматривать скорость клубочковой фильтрации (СКФ), которая начинает снижаться несколько раньше по сравнению с повышением уровня креатинина. В крупном исследовании ADVANCE было продемонстрировано влияние степени снижения СКФ и увеличения выраженности альбуминурии на отдаленный риск СС-событий у пациентов с СД 2 типа и сопутствующей АГ. В исследовании R.E. Schmieder и соавт. показано, что уменьшение выраженности микроальбуминурии приводит к снижению СС-риска у больных СД и АГ. Таким образом, одним из эффективных мероприятий по снижению СС-риска при наличии АГ и СД 2 типа является назначение антигипертензивных препаратов, оказывающих благоприятное влияние на функцию почек. Кроме того, эти лекарственные средства должны обладать доказанной эффективностью в предотвращении и замедлении прогрессирования гипертрофии левого желудочка.

Приблизительно в 20% случаев у пациентов с СД и АГ обнаруживают атеросклеротический СПА, который быстро прогрессирует у таких больных и может являться одной из причин плохого контроля АД. Поэтому наличие СПА следует исключить на первых же этапах диагностического поиска у пациентов с СД.

В повседневной клинической практике при ведении больных СД и АГ нельзя упускать из поля зрения и такой важный

Продолжение на стр. 26.



Ведение пациентов с артериальной гипертензией: европейский опыт

Продолжение. Начало на стр. 25.

независимый фактор СС-риска, как ортостатическая гипотензия, которую обнаруживают в 20–30% случаев при сочетании этих заболеваний.

За последние годы подходы к лечению АГ у пациентов с СД 2 типа, как и взгляды на наличие нормального высокого АД, были пересмотрены на основании анализа результатов крупных контролируемых исследований, проводившихся в этой области. В последних европейских рекомендациях по лечению АГ указывается, что у больных СД с высоким нормальным систолическим АД (130–139 мм рт. ст.) без признаков поражения органов-мишеней не следует рутинно назначать антигипертензивные препараты. Лечение этих пациентов рекомендуется начинать при значениях САД >140 мм рт. ст., целевые уровни АД при этом составляют <140/85 мм рт. ст. Ориентиром для врача могут служить также результаты исследований последних лет, посвященных данной проблеме. Например, в недавнем шведском исследовании было показано, что оптимальными значениями АД у больных АГ и СД в отношении влияния на СС-риск являются 135–139/74–76 мм рт. ст. (J. Sundstrom et al., 2013). Установлено также, что наиболее оптимальной тактикой у пациентов с СД является достижение целевых цифр АД в течение 1–3 мес (но не более 6 мес) с момента начала терапии.

Большинству больных СД требуется назначение комбинированной антигипертензивной терапии. В рекомендациях Польского общества артериальной гипертензии 2011 г. указывается, что данная тактика особенно актуальна в случаях, когда САД и ДАД превышают целевые значения на 20 и 10 мм рт. ст. соответственно.

Согласно современным рекомендациям по лечению АГ пациентам с СД можно назначать любые антигипертензивные препараты, но при наличии признаков поражения почек (микроальбуминурия, снижение СКФ) предпочтение следует отдавать блокаторам ренин-ангиотензиновой системы (РАС) — ингибиторам АПФ и сартанам. Микроальбуминурия, сопровождающая развитие и прогрессирование диабетической нефропатии, рассматривается сегодня как независимый фактор кардиоваскулярного риска. Эффективность блокаторов РАС в снижении частоты развития микроальбуминурии у пациентов с СД 2 типа и связь этого эффекта со степенью снижения АД были показаны в многочисленных клинических исследованиях, и одним из первых стало исследование NORE с ИАПФ рамиприлом. В качестве второго компонента можно добавлять антагонист кальция (АК) или диуретик, это обеспечивает в большинстве случаев эффективность и, что немаловажно, безопасность антигипертензивной терапии. Так, в метаанализе Makani (2011), включившем 27 клинических исследований с участием более 17 тыс. пациентов с АГ, показано, что сочетанное применение АК и блокаторов РАС значительно уменьшает риск развития периферических отеков и отмены лечения, связанной с этим побочным эффектом АК. Блокаторы РАС также снижают риск развития гипокалиемии в случае использования диуретиков.

Крайне важно, что влияние на различные механизмы развития АГ при использовании комбинированной терапии обеспечивает не только более эффективное и безопасное лечение, но и приводит к выраженному снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, и это в полной мере относится к пациентам с СД.

Назначение тиазидного или тиазидоподобного диуретика в дополнение к блоктору РАС сегодня считается оптимальным выбором у пациентов с показаниями к диуретической терапии. Помимо выраженного антигипертензивного эффекта, эти препараты обладают доказанной эффективностью в снижении риска инсульта, смерти у пациентов с АГ и могут применяться при сопутствующих заболеваниях, например, при сердечной недостаточности и остеопорозе. Однако выбор диуретика следует осуществлять также с учетом возможного нарушения почечной функции: при снижении СКФ на 20–30 мм/с рекомендуется использовать петлевой диуретик.

У практических врачей нередко возникают опасения по поводу снижения СКФ на фоне применения ингибиторов АПФ или сартанов у пациентов с СД, однако небольшое снижение СКФ на фоне терапии этими препаратами не должно являться поводом для беспокойства. При снижении СКФ более чем на 20% следует заподозрить наличие СПА.

Если на фоне применения двойной и даже тройной антигипертензивной комбинации, включающей блокатор РАС, не удается достигнуть целевых цифр АД, следует включить в схему терапии четвертый препарат, выбрать который необходимо с учетом сопутствующих состояний. Пациентам со склонностью к тахикардии целесообразно назначение современных бета-адреноблокаторов (БАБ) с вазодилатирующими свойствами (карведилол, небиволол, целипролол), которые в целом хорошо переносятся и являются метаболически нейтральными. При выборе БАБ для пациентов с СД 2 типа важно учитывать данные в отношении влияния препарата на метаболические параметры. Например, известно, что лечение

карведилолом, снижающим резистентность к инсулину, в отличие от метопролола, не приводит к ухудшению контроля уровня глюкозы и сопровождается улучшением отдельных показателей метаболического синдрома, а также снижением частоты возникновения новых случаев микроальбуминурии у пациентов с АГ и СД 2 типа (Bakris G.L., 2004).

У пациентов с гипокалиемией (уровень К в сыворотке крови <4 ммоль/л) дополнительное снижение АД можно обеспечить включением в схему терапии антагонистов альдостерона в низких дозах или альфа-адреноблокаторов. Последние могут благоприятно влиять на метаболические параметры, что немаловажно для больных СД.

Особенности лечения АГ у беременных

Профессор А. Янушевич поделился собственным практическим опытом ведения беременных пациенток с АГ, обратив внимание, что в настоящее время у них все чаще диагностируют вторичную АГ, развитие которой обусловлено почечной патологией, феохромоцитомой и другими заболеваниями, выявляемыми часто только при наступлении беременности.

Многочисленные наблюдения показывают, что даже хорошо контролируемая АГ, протекающая на фоне беременности, существенно влияет на риск развития СС-событий в будущем. Получены убедительные доказательства влияния повышенного АД и альбуминурии у будущей матери на риск рождения плода с низкой массой, что в свою очередь является одним из факторов, ухудшающих долгосрочный СС-прогноз у ребенка. Особенно неблагоприятным фактором является преэклампсия беременных.

Профессор А. Янушевич отметил, что существующие противоречия в международных рекомендациях (например, отличия пограничных/целевых уровней АД) и трудности их интерпретации обусловлены отсутствием в этой области крупных проспективных исследований, в которых оценивалось влияние антигипертензивной терапии на течение беременности и сравнивались отдельные группы препаратов. В связи с этим существующие руководства опираются на данные небольших исследований и опыт, полученный в реальной клинической практике. Докладчик выразил мнение, что одними из лучших и удобных для использования в клинической практике на сегодня являются рекомендации ESC/ESH 2011 г. по ведению беременных с СС-заболеваниями. В этом руководстве выбор тактики ведения беременных с АГ основан на их разделении на группы в зависимости от времени манифестации АГ, наличия альбуминурии и других субклинических признаков поражения внутренних органов.

В европейских рекомендациях четко указывается, что антигипертензивную терапию следует назначать при уровне АД >140/90 мм рт. ст. пациенткам с АГ, возникшей во время беременности, а также с субклиническими осложнениями со стороны органов-мишеней или с клиническими проявлениями АГ, развившимися до наступления беременности, необходимо начинать лечить при значениях АД ≥150/95 мм рт. ст. Уровень АД ≥170/110 является показанием для немедленной госпитализации.

Рекомендации по использованию препарата центрального действия — метилдопы, как препарата выбора у беременных с АГ, основаны в значительной степени на 40-летнем опыте его применения в клинической практике, который позволяет сделать вывод, что это лекарственное средство эффективно в постоянной терапии при легкой и умеренной АГ, предотвращении развития тяжелой АГ и безопасно в отношении влияния на плацентарное кровообращение и кровообращение плода.

Препаратом второго выбора для лечения беременных с АГ является неселективный БАБ лабеталол, который сравним по своей антигипертензивной эффективности с метилдолой и может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с этим лекарственным средством. Многолетний опыт использования лабеталола в клинической практике при лечении беременных с хронической АГ и АГ, вызванной беременностью, а также данные небольших исследований свидетельствуют о том, что этот препарат не оказывает неблагоприятного влияния на течение беременности, функцию почек, массу плода и другие показатели. При лечении тяжелой АГ лабеталол может применяться внутривенно.

В свое время при обсуждении вопросов применения у беременных БАБ аргументом против их использования являлись данные об увеличении риска рождения детей с низкой массой тела. Однако более тщательный анализ данных показал, что этот эффект характерен только для атенолола, применяемого в первом триместре беременности. Сегодня в европейском и польском руководствах по лечению АГ к применению у беременных рекомендован метопролол.

В настоящее время изменилось отношение и к АГ с появлением более современных представителей группы, в частности нифедипина с замедленным высвобождением (SR), который в отличие от нифедипина первого поколения не вызывает тахикардии и резкого снижения АД. Большинство клинических исследований в области лечения беременных с АГ

проводили с использованием нифедипина SR. Именно этот представитель группы АК включен в европейские и польские рекомендации по лечению АГ у беременных. В европейских рекомендациях также фигурирует исрадипин, в польских — верапамил.

Что касается диуретиков, то в прошлом эти препараты широко применялись при поздних токсикозах беременных, однако в настоящее время они не рекомендованы при этих состояниях в связи с риском утяжеления дефицита объема циркулирующей плазмы.

Для ИАПФ и сартанов в настоящее время получены клинические доказательства тератогенного влияния на плод при применении в первом триместре беременности (J.M. Fiedman, 2006), по этой причине они остаются абсолютно противопоказанными при беременности, также как и ингибиторы ренина и антагонисты альдостерона.

Актуальным практическим вопросом является применение антигипертензивных препаратов в период лактации — на этом этапе многие врачи склонны отменять лечение пациенткам с АГ легкой и средней степени тяжести. Между тем можно обеспечить непрерывное безопасное лечение, назначая лабеталол, который в наименьшей степени выделяется с молоком.

Доктор медицинских наук Александр Прейбш (Клиника артериальной гипертензии Института кардиологии, г. Варшава) посвятил свои выступления практическому применению современных рекомендаций по лечению АГ, уделив внимание трудностям ведения пожилых пациентов.

— Понимание многофакторности патогенеза АГ и необходимости одновременного воздействия на все звенья патогенеза обусловило изменение подходов к лечению АГ у большинства пациентов, в соответствии с которым назначать комбинацию антигипертензивных препаратов следует уже в начале лечения, стремясь к быстрому (в течение нескольких месяцев) достижению целевых уровней АД.

Исключение составляют пациенты с СД и пожилые больные, у которых быстрое снижение АД может быть сопряжено с рядом неблагоприятных эффектов.

Комбинированное лечение АГ позволяет не только быстро снизить АД, но и уменьшить СС-риск (A Matched Cohort Study, 2012) и, что немаловажно, уменьшить вероятность развития побочных эффектов терапии.

Следуя рекомендациям в реальной практике, врачи должны выбирать наиболее простой и короткий путь для достижения целевого уровня АД. Кроме того, следует делать выбор в пользу препаратов, которые подходят наибольшему количеству пациентов и обладают минимальным риском развития побочных эффектов.

Большинство современных комбинаций основаны на ингибиторах АПФ и сартанах, что соответствует международным рекомендациям по лечению АГ.

ИАПФ и сартаны — препараты, которые можно назначать практически каждому пациенту, не опасаясь развития неблагоприятных метаболических эффектов, нарушения половой функции и других отрицательных явлений. Следует отметить, что половая дисфункция — одна из причин отмены антигипертензивной терапии в клинической практике, и чаще всего это происходит при применении бета-адреноблокаторов (БАБ). Согласно данным K. Chen et al. (2005) именно БАБ и диуретики чаще по сравнению с другими антигипертензивными средствами вызывают нарушения половой функции, тогда как применение блокаторов РАС, особенно сартанов, сопряжено с наиболее низким риском возникновения данного побочного эффекта.

Одним из препаратов, который может быть применен в большинстве ситуаций, является ИАПФ рамиприл*. В исследовании HOT — одном из самых впечатляющих в области лечения пациентов с АГ и высоким СС-риском — лечение рамиприлом привело к выраженному снижению частоты СС-событий, осложнений СД и развития новых случаев СД. Эффекты рамиприла были изучены у разных категорий больных АГ, и сегодня он может быть назначен в качестве основы антигипертензивной комбинации практически любым пациентам, в том числе с сопутствующим СД 2 типа.

К ИАПФ и сартанам в первую очередь подключают АК или тиазидные диуретики. Сочетанное применение блокаторов РАС с диуретиками особенно актуально в лечении больных с устойчивой АГ, повышенной волеимией, ожирением/метаболическим синдромом. Интересно, что комбинация сартана с тиазидным диуретиком наиболее эффективна при высоком потреблении соли (H. Hasegawa et al., 2013), что характерно для населения Польши, особенно для лиц пожилого возраста. А в исследовании J. R. Sow ers и соавт. (2010) показано, что одна из наиболее широко используемых сегодня в мире комбинаций — валсартана и гидрохлортиазида (ГХТЗ)** — в меньшей степени влияет на уровень глюкозы натощак по сравнению с комбинацией АК амлодипина и ГХТЗ у пациентов с АГ и ожирением.

* В Украине зарегистрирован генерический препарат Полаприл компании Польшфарма.

** В Украине зарегистрирован генерик ГХТЗ — препарат Триграм, а также генерическая комбинация валсартана и ГХТЗ — препарат Ванатекс Комби компании Польшфарма.

При неэффективности двойной или тройной комбинации блокаторов PАС с АК и диуретиками следует рассмотреть назначение альфа-блокаторов, которые обеспечивают ощутимый дополнительный антигипертензивный эффект и обладают благоприятным метаболическим профилем. Например, в исследовании ASCOT добавление альфа-блокатора доксазозина пролонгированного действия (доксазозин GITS) в качестве третьего препарата приводило к дополнительному снижению систолического и диастолического АД на 12 и 7 мм рт. ст. соответственно.

В последние годы у пациентов со стойким повышением АД часто применяются низкие дозы антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона, который в целом является безопасным препаратом. Докладчик отметил, что для пожилых пациентов с АГ характерно наличие многих факторов, которые, с одной стороны, увеличивают СС-риск, а с другой — затрудняют контроль АД. К таким факторам относятся увеличение ригидности артерий, нарушение функции почек, высокое потребление соли, дисфункция автономной нервной системы, нарушение когнитивных функций. Поэтому при ведении пожилых больных АГ следует крайне взвешенно подходить к выбору антигипертензивных препаратов, а также к тактике лечения. У таких пациентов необходимо обеспечить не только эффективную оргопротекцию, но и плавный антигипертензивный эффект, учитывая высокий риск развития у них ортостатической гипотензии и связанных с этим падений и травм.

В качестве целевого уровня систолического АД у пожилых пациентов в возрасте до 80 лет сегодня определены значения 150-140 мм рт. ст. В европейских рекомендациях указывается, что для снижения АД у пожилых можно использовать препараты любой группы, тогда как при изолированной систолической гипертензии, которую часто диагностируют у этих больных, предпочтительны диуретики и АК. В этом руководстве подчеркивается также приоритетность комбинации ингибитор АПФ/сартан + диуретик.

Что касается пациентов старше 80 лет, то для них накоплено не так много данных, которые позволили бы дать однозначные рекомендации. Тем не менее в нашем распоряжении — результаты исследования HUYET с участием больных АГ старческого возраста с хорошим общим состоянием. У этих пациентов антигипертензивная терапия на основе тиазидоподобного диуретика индапамид* привела к снижению риска развития фатальных инсультов на 39%. Кроме того, риск СС-смерти снизился на 23%, а смерти от всех причин — на 39%, и данный эффект сохранялся в ходе дальнейшего наблюдения в течение 1 года. В обновленном руководстве ESC/ESH указывается, что пациентам с АГ старше 80 лет, которые находятся в хорошем физическом и психическом состоянии, рекомендуется снижение систолического АД до 150-140 мм рт. ст.

факторы риска, количество которых в рекомендациях по лечению постоянно увеличивается. Например, в последних европейских рекомендациях в перечне факторов, определяющих высокую степень СС-риска, впервые появилась хроническая болезнь почек III-IV стадии.

Пациентов с АГ высокого риска можно разделить на три категории:

- с высоким АД (АГ III степени), определяющим степень риска;
- с АГ или высоким нормальным АД в сочетании с тремя факторами риска, у которых риск обусловлен наличием сопутствующих состояний — поражениями органов-мишеней, СД, хронической болезнью почек;
- с ассоциированными клиническими состояниями, определяющими необходимость во вторичной профилактике.

Таким образом, важным критерием эффективности лечения больных АГ, помимо снижения АД, является влияние на факторы риска и замедление прогрессирования поражений органов-мишеней, в первую очередь почек и сердца, которые наиболее чувствительно реагируют на эффективную антигипертензивную терапию.

Профессор О.И. Жаринов в ходе выступления уделил внимание различным направлениям снижения СС-риска у пациентов с АГ, подчеркнув, что при назначении ацетилсалициловой кислоты (АСК) с целью первичной профилактики следует тщательно оценивать соотношение польза/риск. Длительный прием АСК** оправдан в ситуациях, когда у пациентов с АГ имеется сопутствующая стенокардия (стабильная или нестабильная), инфаркт миокарда, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе. В докладе была отмечена важная роль статинов в первичной и вторичной профилактике. Это было показано, в частности, в исследовании ASCOT-LLA с участием пациентов с АГ и дополнительными факторами риска, в котором добавление аторвастатина*** в дозе 10 мг/сут к стандартной антигипертензивной терапии обеспечивало дополнительное 36% снижение риска коронарных событий. Таким образом, прием статинов, не приводя к кардинальному увеличению затрат на лечение, обеспечивает колоссальный результат в снижении СС-риска.

Сфера применения статинов в настоящее время расширяется: в последнем европейском руководстве по лечению дислипидемий эти препараты рекомендованы пациентам с заболеванием почек, периферическим атеросклерозом, нуждающимся в первичной и вторичной профилактике инсульта. С точки зрения современных американских рекомендаций, в которых предложено принципиально новый подход к назначению статинов (высокие либо умеренные дозы в зависимости от уровня СС-риска) интенсивность гиполипидемической терапии у больных АГ должна быть умеренной.



Украинским интервенционным кардиологам и кардиохирургам предстоит еще долгий путь в направлении создания отлаженной системы оказания помощи пациентам с ОКС, но уже сегодня они делают все зависящее от них для того, чтобы спасти жизнь каждому больному, если для этого имеется хотя бы один шанс.

Профессор Б.М. Тодуров поделился опытом лечения пациентов с ОКС, у которых невозможно выполнение стандартной процедуры стентирования или же такая процедура оказалась неэффективной. Как показывает клинический опыт, такие больные — с анатомическими особенностями коронарных сосудов, кардиогенным шоком с отеком легких и другими состояниями — встречаются сегодня достаточно часто, и они нуждаются в выполнении аортокоронарного шунтирования (АКШ). При этом кардиохирурги сталкиваются с гораздо большим количеством трудностей по сравнению с выполнением планового АКШ у стабильных больных: многочисленные осложнения в виде разрывов межпредсердной перегородки, расслоения аорты и состояние миокарда у пациентов с ОКС требуют высокого мастерства и большого опыта оперирующего врача.

На сегодня специалистами Института освоена методика проведения экстренного АКШ с использованием искусственной фибрилляции предсердий с интермиттирующим пережатием аорты у пациентов с острым инфарктом миокарда, которая позволяет достичь удовлетворительных результатов, сопоставимых с таковыми ведущих кардиохирургических клиник мира.

Сегодня уже есть возможность проанализировать результаты хирургической реваскуляризации (АКШ) миокарда у больных острым инфарктом миокарда за двухлетний период, в течение которого в Институте был прооперирован 71 пациент. В 8 случаях больным были предварительно имплантированы стенты в инфаркт-зависимые артерии, в 58 случаях — проведена полная реваскуляризация (шунтированы не менее 3 артерий). Госпитальная летальность при экстренной хирургической реваскуляризации составила 12,6%, что соответствует международным стандартам. Можно с уверенностью говорить, что без выполнения экстренного АКШ эти случаи могли бы пополнить статистику смертности при ОКС.

Таким образом, полученный опыт продемонстрировал целесообразность и эффективность выполнения экстренной реваскуляризации миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда с нестабильной сердечной гемодинамикой или кардиогенным шоком, а также в случаях неэффективного интервенционного вмешательства.



Возможностям коррекции СС-риска у пациентов с АГ был посвящен доклад заведующего кафедрой функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Олега Иосифовича Жаринова.

Уменьшение или по крайней мере замедление увеличения СС-риска является главной задачей при ведении пациентов с АГ. Для этого врач должен уметь оценить все имеющиеся у больного

С большим интересом участники симпозиума встретили доклад директора ГУ «Институт Сердца МЗ Украины», члена-корреспондента НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Бориса Михайловича Тодурова, который по сложившейся традиции познакомил врачей с наработками специалистов Института.

Профессор Б.М. Тодуров выразил уверенность, что появление нового унифицированного клинического протокола оказания медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) со стойкой элевацией сегмента ST (Приказ МЗ Украины № 455) будет способствовать дальнейшему, более интенсивному развитию и внедрению в Украине современных технологий в лечении ОКС.

Спонсором международных симпозиумов выступила польская фармацевтическая компания Польшфарма. Украинские врачи хорошо знакомы с портфелем кардиологических лекарственных средств этой компании. Европейское качество и доступность таких препаратов, как Полаприл (рамиприл), Полокард (ацетилсалициловая кислота), гидрохлортиазид (Тригрим), Индапен SR (индапамид) обуславливают возможность их широкого применения в клинической практике. Кроме того, компания Польшфарма вывела на рынок одну из наиболее актуальных в мире антигипертензивных комбинаций — валсарган + ГХТ-3 (препарат Ванатекс Комби) и генерический аторвастатин — Аторвастерол. Таким образом, эффективные и безопасные препараты для снижения кардиоваскулярного риска сегодня вполне доступны украинским пациентам.



Организация симпозиумов стала весомым вкладом в развитие постоянного сотрудничества в области медицины между Польшей и Украиной. О том, что такому сотрудничеству придается особое значение, свидетельствовало присутствие на одном из мероприятий Генерального консула Республики Польша в г. Киеве Рафаэля Вольского, который ответил на вопросы нашего корреспондента.

Господин консул, что, на Ваш взгляд, является главным результатом подобных совместных мероприятий?

— Контакты с известными специалистами Польши и Украины в области медицины приносят пользу прежде всего пациентам. Институт Сердца в Киеве и Институт Кардиологии в Варшаве известны в своих странах благодаря безупречной репутации сотрудников, которые являются одновременно научными работниками и практикующими врачами. Во время таких научных мероприятий у них есть возможность посвятить больше времени обмену опытом и обсуждению современных рекомендаций по лечению кардиологических заболеваний. Дополнительным фактором в пользу развития сотрудничества врачей и ученых Польши и Украины является культурная близость наших стран, совместный исторический

опыт и огромное количество связей, значительно упрощающих общение.

Одной из целей сотрудничества украинских ученых-медиков с польскими коллегами является ценная возможность обмена опытом в области организации системы здравоохранения. По Вашему мнению, возможно ли в Украине использование польского опыта реформы системы здравоохранения?

— Реформа системы здравоохранения в Польше была проведена 15 лет назад. За этот период мы смогли проанализировать преимущества новой системы и наши ошибки, сделанные в процессе реформирования. Мне кажется, что наш опыт, прежде всего позитивный, должен быть использован в Украине для быстрого достижения намеченных целей. Важно также анализировать и негативный опыт во избежание наших ошибок. Я думаю, что главным нашим достижением является внедрение страховой медицины, позволяющей финансировать медицинские услуги за счет уплаченных налогов.

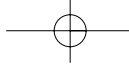
Финансируются ли польские научные издания, в том числе медицинского профиля, за счет государственного бюджета?

— Уже много лет научные издания всех отраслей, включая медицинские, финансируются в Польше за счет бюджетных средств. Однако государство не является единственным возможным спонсором. Поддержка научных исследований, технологического развития и инноваций — одна из целей стратегических

операционных программ, которые дополнительно финансируются за счет средств Европейского Союза — ими распоряжаются органы самоуправления воеводств. Несколько дней назад на рассмотрение Европейской Комиссии поступила Операционная Программа «Умное Развитие», целью которой является поддержка научно-исследовательских проектов, реализуемых совместно предпринимателями и представителями нации, а также внедрение новых разработок. Такое сотрудничество, в частности, предоставляет возможность внедрения новых технологий в фармацевтике и медицине. Отдельные инструменты этой Операционной Программы направлены на предприятия, которые планируют расширение своей деятельности за пределами страны, а также работают в области трансфера технологий, в том числе с зарубежными партнерами. Часть средств, таким образом, поступает для финансирования мероприятий, реализация которых будет способствовать укреплению позиций польских ученых на международной арене. Я думаю, что это может быть эффективным инструментом, стимулирующим польских ученых-медиков к распространению своего опыта и своих научных разработок во всем мире.

Коллектив издательского дома «Здоровье Украины» выражает благодарность господину Рафаэлю Вольскому за интервью и уверенность в том, что оно будет интересно широкому кругу врачей, которых мы надеемся увидеть на наших конференциях.

Подготовила Наталья Очеретяная



«Золотой стандарт глюкокортикоидной терапии»*

Медрол

метилпреднизолон, таблетки

- таблетки 4 мг: по 30 таблеток в упаковке
- таблетки 16 мг: по 50 таблеток в упаковке
- таблетки 32 мг: по 20 таблеток в упаковке

Солу-Медрол

метилпреднизолон сукцинат натрия, порошок для инъекций

- стерильный порошок 40 мг
- стерильный порошок 125 мг
- стерильный порошок 500 мг
- стерильный порошок 1000 мг

Депо-Медрол

метилпреднизолон ацетат, суспензия для инъекций

- суспензия для инъекций 40 мг/мл



Ваши пациенты
будут Вам
благодарны

* Н. Ф. Сорока "Глюкокортикостероидные гормоны в терапевтической практике" Минск, 2010

МЕДРОЛ (метилпреднизолон)

Таблетки 4 мг по 30 таблеток в упаковке; 16 мг по 50 таблеток в упаковке; 32 мг по 20 таблеток в упаковке.
Краткая инструкция для медицинского применения препарата.

Показания для применения. Заболевания эндокринной системы, ревматические заболевания, коллагенозы, заболевания кожи, аллергические состояния, заболевания глаз, органов дыхания, заболевания крови, онкологические заболевания, отечный синдром, заболевания пищеварительного тракта, нервной системы, других органов и систем; трансплантация органов. **Способ применения и дозы.** Начальная доза препарата может варьировать в зависимости от характера заболевания. Высокие дозы могут быть необходимы при таких заболеваниях и состояниях, как рассеянный склероз (200 мг в сутки), отек мозга (200-1000 мг/сутки), трансплантация органов (до 7 мг/кг в сутки). **Противопоказания.** Системные грибковые инфекции; гиперчувствительность к компонентам препарата или к метилпреднизолону в анамнезе. **Побочное действие.** Нарушения водно-электролитного баланса, побочные явления со стороны опорно-двигательной системы, желудочно-кишечного тракта, кожные проявления, метаболические и неврологические расстройства, эндокринные, офтальмологические и иммунные нарушения. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Медрол является субстратом фермента цитохрома P450(CYP) и метаболизируется преимущественно с участием фермента CYP3A4. Нестероидные противовоспалительные препараты (ацетилсалициловая кислота) в комбинации с кортикостероидами следует применять с осторожностью из-за повышенного риска развития желудочно-кишечных кровотечений и язв. При одновременном применении с пероральными антикоагулянтами может развиваться как усиленный, так и ослабленный эффект пероральных антикоагулянтов. Стероиды могут снижать терапевтический эффект антихолинэстеразных средств при лечении миастении гравис. Более подробно – см. инструкцию. **Особенности применения.** Кортикостероиды могут маскировать симптомы инфекции, кроме того, на фоне кортикостероидной терапии могут развиваться новые инфекции. Возрастает вероятность грибковых, бактериальных, вирусных инфекций. Могут развиваться аллергические реакции. При применении высоких доз возможны повышение артериального давления, задержка солей, воды, увеличение экскреции калия. Остеопороз наблюдается часто, но редко диагностируется. При проведении лечения кортикостероидами следует назначать наиболее низкую дозу, которая обеспечивает достаточный терапевтический эффект и когда становится возможным снижение дозы, его следует проводить постепенно. **Фармакологические свойства.** Глюкокортикоиды не только оказывают существенное воздействие на воспалительный процесс и иммунный ответ, а также влияют на углеводный, белковый и жировой обмен, сердечно-сосудистую систему, скелетные мышцы и центральную нервную систему. Большинство показаний для применения глюкокортикоидов обусловлены их противовоспалительными, иммуносупрессивными и противоаллергическими свойствами.

Категория отпуска. По рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. **Информация для врачей и фармацевтов.** Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Регистрационное свидетельство в Украине: UA/2047/02/01, UA/2047/02/02, UA/2047/02/03 от 26.07.2012 г.

СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднизолон).

Лиофилизированный порошок 40 мг, 125 мг в двухкомпонентных флаконах; 500 мг, 1000 мг во флаконах + флакон с растворителем.
Краткая инструкция для медицинского применения препарата.

Показания. Эндокринные, ревматические заболевания, коллагенозы, дерматологические заболевания, аллергические состояния, заболевания глаз, заболевания желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, гематологические, онкологические заболевания, отеки, заболевания нервной системы, и др. **Способ применения и дозы.** Солу-Медрол можно назначать в виде в/в инъекций, инфузий, или в виде в/м инъекций. Как дополнительную терапию при состояниях, угрожающих жизни. Солу-Медрол рекомендуется вводить в дозе 30 мг/кг массы тела, в/в в течение не менее 30 минут. Введение можно повторять каждые 4-6 часов в течение 2-х суток. Пульс-терапия при лечении ревматоидных заболеваний: 1г/сутки в/в в течение 1-4 дней или 1 г/месяц в течение 6 месяцев в/в. Более подробную информацию о дозировках см. в инструкции по применению. **Противопоказания.** Известная повышенная чувствительность к метилпреднизолону или другим компонентам препарата, системные грибковые инфекции. Интратекальный и эпидуральный пути введения. **Побочные реакции.** Побочные реакции типичны для всех системных кортикостероидов. Маскировка инфекционного процесса, обострение латентных инфекций. Нарушение функции иммунной, эндокринной систем, нарушения метаболизма и обмена веществ, нарушения психики, функции нервной системы, функции органа зрения, слуха и вестибулярного аппарата, нарушения функции сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, грудной клетки и средостения, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, со стороны кожи и подкожной ткани, нарушение функции опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани, нарушение функции репродуктивной системы и молочных желез, общие нарушения в месте введения препарата, изменения в результатах лабораторных исследований, осложнения при проведении процедур (патологические переломы, компрессионные переломы позвоночника, разрыв сухожилий). **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** При одновременном применении метилпреднизолон и циклоспорин приводит к взаимному угнетению метаболизма. Препараты, индуцирующие печеночные ферменты, могут повышать клиренс метилпреднизолон. Ингибиторы CYP3A4 могут замедлять метаболизм метилпреднизолон и тем самым снижать его клиренс. Метилпреднизолон может повышать клиренс ацетилсалициловой кислоты. Кортикостероиды могут как повышать, так и снижать эффективность пероральных антикоагулянтов. **Особенности применения.** Кортикостероиды могут маскировать некоторые симптомы инфекции, также на фоне лечения могут возникнуть новые инфекционные процессы. Вакцинация живой или живой ослабленной вакциной противопоказана пациентам, которые получают иммуносупрессивные дозы кортикостероидов. Иногда могут возникать анафилактические реакции. Наблюдались случаи сердечной аритмии и/или сердечно-сосудистой недостаточности. Возможны нарушения психики. Возможно повышение уровня глюкозы крови. Более подробно - см. инструкцию к применению. **Фармакологические свойства.** Инъекционная форма метилпреднизолон (синтетический глюкокортикоид) для в/м и в/в введения. Данный высококонцентрированный раствор подходит для лечения состояний, при которых необходимо эффективное и быстрое действие гормона. Оказывает сильное противовоспалительное, иммуносупрессорное и антиаллергическое действие. **Категория отпуска.** По рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. **Информация для врачей и фармацевтов.** Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Регистрационное свидетельство в Украине: № UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04, от 09.09.2014.

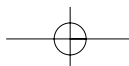
ДЕПО-МЕДРОЛ (метилпреднизолон ацетат)

Суспензия для инъекций 40 мг/мл метилпреднизолон ацетата во флаконах по 1 мл
Краткая инструкция для медицинского применения препарата.

Показания. В/м введение: эндокринные расстройства, ревматологические поражения, коллагенозы, дерматологические заболевания, аллергические состояния, офтальмологические заболевания, заболевания пищеварительного тракта и органов дыхания, гематологические, онкологические заболевания, отечный синдром, рассеянный склероз в фазе обострения, заболевания других органов и систем. Интратекальное применение и введение в мягкие ткани, как вспомогательная терапия для кратковременного применения: синовит при остеоартрите, ревматоидный артрит, бурсит, острый подтаранный артрит и др. Введение в патологический очаг: келоиды, локализованные гипертрофированные, инфильтрированные очаги воспаления и др. Введение per gestum: язвенный колит. **Способ применения и дозы.** Местное применение: доза для внутрисуставного введения зависит от размера сустава и тяжести состояния больного. Доза препарата для внутримышечного введения зависит от патологического состояния, подлежащего терапии. Если необходимо достичь продолжительного действия, можно вводить в/м 1 раз в неделю, доза рассчитывается путем умножения суточной пероральной дозы метилпреднизолон на 7. Доза подбирается в зависимости от тяжести заболевания и реакции больного на лечение. Для более подробной информации см. инструкцию к применению препарата. **Противопоказания.** Системные грибковые инфекции. Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Внутривенное, эпидуральное, интратекальное, интратекальное введение и др. Более подробно – см. инструкцию к применению. **Побочные реакции.** Нарушения водно-электролитного баланса, побочные явления со стороны опорно-двигательной системы, желудочно-кишечного тракта, кожные проявления, неврологические, эндокринные, офтальмологические и метаболические расстройства, иммунные нарушения, анафилактические реакции; местные реакции при использовании не рекомендованных путей введения. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Отмечались случаи возникновения судорог при использовании метилпреднизолон с циклоспорином. Фармакологические взаимодействия при применении Депо-Медрола такие же, как и в случае других кортикостероидов, однако проявления взаимодействий могут изменяться из-за особенностей всасывания. Кортикостероиды взаимодействуют преимущественно с рифамицином, фенитоином, барбитуратами, эстрогенами, кетоназолом, тропандомидином, эритромицином, салицилатами, тазидрами, фуросемидом, индометацином, НПВС, циклофосфамидом, амфотерицином, противодиабетическими средствами. Введение вакцин на основе живых аттенуированных вирусов, противоязвенных, **Фармакологические свойства.** Депо-Медрол содержит синтетический глюкокортикоид, производное 6-метилпреднизолон - метилпреднизолон ацетат. Он проявляет сильное и длительное противовоспалительное, иммуносупрессорное и антиаллергическое действие. **Категория отпуска.** По рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. **Информация для врачей и фармацевтов.** Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Регистрационное свидетельство в Украине: № UA/10030/01/01 от 09.09.2014.



За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство "Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн" в Украине: 03038, г. Киев ул. Амосова, 12. Тел. (044) 291-60-50.



О.П. Борткевич, д.м.н., професор, В.В. Корендович, ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Безпечність використання глюкокортикоїдів у ревматології

У 1948 році вперше почали використовувати глюкокортикоїди (ГК) для лікування ревматоїдного артриту (РА). Через кілька днів після прийому стероїдних гормонів пацієнти повідомляли про значне покращення стану та зменшення симптомів захворювання. Глюкокортикоїди, такі як преднізолон, метилпреднізолон, дексаметазон, вважаються найбільш ефективними протизапальними препаратами в терапії ревматичних та інших захворювань. Незважаючи на тривалий досвід використання кортикостероїдів у практичній медицині, а це близько 60 років, вони залишаються препаратами першої лінії при лікуванні багатьох аутоімунних і запальних захворювань.

Ефекти ГК реалізуються завдяки глюкокортикоїдним рецепторам, які наявні в усіх типах клітин та забезпечують підтримку організму при стресових станах. Оскільки за нормальних умов ГК є потужними регуляторами метаболізму, концентрації, що перевищують фізіологічні, впливають практично на всі органи та системи. Існує філогенетична гомогенність між глюкокортикоїдними, мінералокортикоїдними та прогестероновими рецепторами, що, на жаль, є однією з причин низки небажаних побічних ефектів при тривалому використанні препаратів. Довготривале спостереження та вивчення цих побічних ефектів зумовило двоєке ставлення до ГК: як до «найкращих препаратів» та як до «найгірших препаратів».

Терапевтична дія ГК реалізується за рахунок геномних та негеномних механізмів. Негеномні ефекти проявляються внаслідок взаємодії наявних білків чи молекул у сигнальних каскадах, а геномні — у результаті регуляції експресії таргетних генів для зміни експресії білків. Слід підкреслити, що на відміну від швидких негеномних ефектів, які настають протягом кількох секунд чи хвилин, індукція геномних ефектів потребує принаймні 30 хв для зміни концентрації регуляторних білків і навіть кількох діб, доки зміни на клітинному, тканинному чи органному рівні стануть помітними.

Застосування в ревматології

У ревматології ГК розглядають не лише як препарати, які забезпечують швидке зменшення ознак та симптомів запалення. Їх хворобомодифікуючі властивості, зокрема здатність сповільнювати рентгенологічну прогресію при РА, продемонстровано в багатьох клінічних дослідженнях. Так, у Кокранівському огляді за 2007 рік, виконаному на основі даних 1414 пацієнтів з РА із тривалістю захворювання до 2 років, J.R. Kirwan і співавт. дійшли висновку, що включення ГК до схеми лікування паралельно з базовими хворобомодифікуючими препаратами достовірно знижує рівень прогресування ерозій у пацієнтів з РА. Завдяки віддаленим перевагам, які спостерігаються і після відміни ГК, ця група препаратів є невід'ємною складовою комбінованої терапії ревматичних захворювань.

У клінічній ревматологічній практиці системні ГК зазвичай використовують для лікування загострення та на початку захворювання, тобто для створення своєрідного «містка» перед початком дії базових хворобомодифікуючих препаратів. Дозування гормона та режим його зниження визначаються активністю захворювання, віком, коморбідними станами тощо. Часті лікарі віддають перевагу більш тривалому призначенню ГК, навіть у разі застосування біологічної терапії, для впевненості в тому, що ремісія буде підтримуватися. Додатковим аргументом на користь включення системних ГК до комбінованої схеми лікування є зменшення потреби у використанні нестероїдних протизапальних препаратів і проведення внутрішньосуглобових ін'єкцій, зниження частоти побічних ефектів хворобомодифікуючих препаратів та покращення переносимості біологічної терапії.

Оцінити роль довготривалого призначення ГК для підтримки ремісії у пацієнтів, які отримують хворобомодифікуючі

препарати (синтетичні чи біологічні), досить складно. Невелика кількість доступних на сьогодні досліджень з цього питання відрізняються за дизайном. В актуальних рекомендаціях Європейської антиревматичної ліги (EULAR) щодо ведення хворих на РА (2013) зазначено, що ГК в низьких дозах можуть використовуватися як частина початкової лікувальної стратегії до 6 міс, їх дозу необхідно знижувати настільки швидко, наскільки це припустимо при клінічному стані пацієнта. Незважаючи на це, багато ревматологів призначають кортикостероїди в низьких дозах на більш тривалий строк навіть у разі ремісії для впевненості в тому, що остання буде підтримуватися. Таким чином, призначення супутньої терапії ГК у наш час виглядає як тактика, яку більшість ревматологів застосовує, але не бажає про це говорити. У цьому аспекті актуальними є питання щодо схеми використання ГК на певній стадії захворювання, а також способу зниження дози гормонів у конкретного пацієнта.

Взаємодія лікарських засобів

При призначенні ГК паралельно з іншими лікарськими засобами слід пам'ятати про взаємодію різних молекул, унаслідок якої може змінюватися їх ефект. Препаратами, що знижують концентрацію системних ГК, є алюміній/магній гідроксид (знижують біодоступність ГК), більшість протисудомних засобів, рифампіцин (посилиють метаболізм ГК). Концентрацію ГК підвищують деякі оральні контрацептиви, антибіотики (еритроміцин та тролеандоміцин), протигрибкові засоби. З іншого боку, ГК можуть впливати на концентрацію, ефективність та токсичність інших препаратів, наприклад варфарину й саліцилатів. Цікавими є дані про посилення ефекту ГК у разі призначення препарату іншої групи. Наприклад, на тлі застосування комбінації дипіридамолу та субтерапевтичних доз преднізолону забезпечується супресія вивільнення прозапальних цитокінів і проявляється протизапальний ефект, що, ймовірно, є наслідком мультитаргетної дії лікарських засобів.

Побічні ефекти

Глюкокортикоїди досить безпечні при короткочасному лікуванні, однак більш тривалий прийом асоціюється з розвитком численних побічних ефектів. У більшості випадків виникнення побічних явищ залежить від дозування і тривалості лікування.

Далі слід зупинитися на деяких у складеннях глюкокортикоїдної терапії.

Питання щодо розвитку серцево-судинних ускладнень у ревматологічних пацієнтів, які отримують ГК, є досить дискусійним. Саме по собі аутоімунне ревматичне захворювання, що виникло в основному внаслідок запалення, підвищує серцево-судинний ризик порівняно з відповідним показником у загальній популяції в 1,5 раза. Неконтрольований запальний процес може чинити прямий ефект на ендотелій та є фактором ризику більш швидкого розвитку атеросклерозу. Кортикостероїди, з одного боку, можуть модулювати серцево-судинні ускладнення в негативну сторону, впливаючи на ліпідний склад, артеріальний тиск, атеросклероз та обмін вуглеводів. З іншого боку ГК, насамперед у низьких дозах, мають

протекторні властивості, зменшуючи запалення і проліферацію ендотеліальної стінки.

Так, дослідження за участю 7051 пацієнта з РА із середньою тривалістю спостереження близько 6 років не виявило асоціації між прийомом ГК та підвищенням серцево-судинним ризиком. В іншому дослідженні, у якому взяли участь пацієнти з ревматичною поліміалгією, після проведення мультиваріантного аналізу з урахуванням традиційних серцево-судинних факторів ризику встановлено, що єдиним побічним серцево-судинним ефектом ГК є артеріальна гіпертензія. Слід виконати додаткові дослідження з більшими когортами і тривалишим періодом спостереження для отримання більш однозначних та достовірних висновків.

ГК-індукований остеопороз — інший серйозний наслідок тривалого лікування екзогенними ГК, що розвивається у близько 50% пацієнтів, які приймають пероральні ГК протягом ≥ 6 міс. Цей вид остеопорозу відрізняється від постменопаузального, оскільки асоціюється зі збільшенням резорбції кісткової тканини остеокластами й супресією активності остеобластів. Як відомо, остеопороз — безсимптомне захворювання, яке є надзвичайно небезпечним з огляду на високу імовірність переломів.

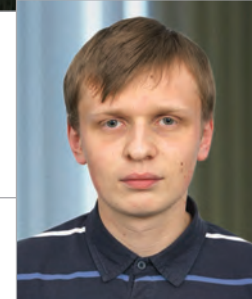
D. Nuscher і співавт. здійснили аналіз даних 1066 пацієнтів, які отримували ГК, для визначення частоти розвитку побічних ефектів залежно від дози гормонів. Автори показали, що дуже низькі дози ГК (< 5 мг преднізолону на добу) можуть попередити виникнення кушингоїду, збільшення маси тіла, появу набряку ніг, однак спричиняють розвиток катаракти. Дози преднізолону $> 7,5$ мг/добу можуть викликати виникнення глаукоми, депресії та підвищення артеріального тиску.

Застосування ГК призводить до збільшення ризику системної інфекції, ця асоціація вважається дозозалежною. Так, William G. Dixon і співавт. організували дослідження за типом «випадок-контроль» за участю 16 207 хворих на РА віком понад 65 років. На підставі результатів проведеного аналізу встановлено, що поточний прийом 5 мг преднізолону підвищує ризик інфекцій на 30,46 та 100% за останні 3 міс, 6 міс і 3 роки відповідно. Ризик, пов'язаний із застосуванням преднізолону в дозі 5 мг за останні 3 роки, приблизно такий самий, як і на тлі прийому в дозі 30 мг за останній місяць. Ризик, пов'язаний із застосуванням ГК, незначно перевищував такий на тлі використання метотрексату. Ризик виникнення інфекційних захворювань вищий при поточному прийомі, однак чітко зростає у разі застосування дози стероїдів ≥ 20 мг за преднізолоном. Припинення 2-річного прийому преднізолону в дозі 10 мг 6 міс тому сприяло зменшенню ризику інфекцій у 2 рази порівняно з поточним прийомом.

В іншому дослідженні в Японії здійснено ретроспективний аналіз даних пацієнтів для встановлення частоти та предикторів виникнення інфекції в період між 1-м і 2-м місяцем після ініціації глюкокортикоїдної терапії. Автори продемонстрували, що вік ≥ 65 років, наявність інтерстиціальної пневмонії, діагностованого васкуліту та рівень креатиніну сироватки ≥ 177 мкмоль/л (2 мг/дл) є однофакторними



О.П. Борткевич



В.В. Корендович

предикторами розвитку інфекції. Втім, остаточно не з'ясовано, чи є ГК єдиною причиною розвитку інфекційних ускладнень, оскільки до досліджуваної групи увійшли хворі лише старшого віку. До того ж пацієнти, які отримують вищі дози гормонів, мають більш високу активність захворювання, а відповідно, і вищий ризик ускладнень, пов'язаних із хворобою і побічною дією ліків.

У загальній популяції приблизно половина осіб віком > 40 років отримують принаймні одне призначення ГК за 3-річний період. Близько 0,5% пацієнтів у загальній популяції застосовують пероральні ГК довготривало. Серед ускладнень хворі найчастіше звертають увагу на відчуття втоми, серцебиття й задишку, а лікарі — на розвиток цукрового діабету, остеопорозу, артеріальної гіпертензії та інфекції. Ретельний контроль з боку лікаря та пацієнта за виникненням і тяжкістю побічних ефектів стероїдів дозволяє знайти оптимальний баланс між користю та шкодою цих препаратів.

Численні наукові пошуки у наш час спрямовані на розробку нових молекул із селективними протизапальними властивостями та мінімальним ризиком розвитку побічних ефектів. Синтезовані нові компоненти можна поділити на класи: селективні модулятори глюкокортикоїдних рецепторів, селективні до генів компонентів, м'які стероїди, антагоністи глюкокортикоїдних рецепторів у специфічних тканинах, дисоційовані компоненти. На сьогодні жоден із цих компонентів не впроваджено в ревматологічну практику.

Зниження дози

Як уже зазначалося, поряд із хворобомодифікуючими властивостями низьких доз ГК при тривалому застосуванні цих препаратів існує ризик виникнення небажаних хронічних побічних ефектів. Тому рекомендується зменшувати дозу ГК до якомога нижчої, необхідної для контролю активності захворювання. Окрім ревматологів, питання щодо режиму зниження дози ГК є актуальним для лікарів багатьох спеціальностей. Сучасна практика зниження дози стероїдних гормонів у ревматологічних пацієнтів базується не на конкретних рекомендаціях, а здебільшого на комплексній оцінці стану хворого, що включає індивідуальний перебіг та активність захворювання, дозування і тривалість лікування, клінічну відповідь та індивідуальну чутливість до ГК. Імовірно, це є однією зі сфер медицини, яку не можна обмежити певними протоколами чи алгоритмами, — «містечтво медицини».

Існує багато режимів зниження дози ГК. Насамперед слід встановити наявність пригнічення функції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи (ГНСС) у пацієнта, ознаками чого є кушингоїд, прийом ГК > 20 мг/добу за преднізолоном протягом понад 3 тижні. Хворі, які отримували ГК в будь-якій дозі упродовж < 3 тижнів та які приймали ГК кожен другий день, переважно не мають недостатності ендогенних ГК,

Продовження на стор. 30.

Продовження. Початок на стор. 29.

тому дозу стероїдів можна у разі потреби відмінити навіть раптово без поступового зниження. До пацієнтів із проміжним ризиком пригнічення ГГНС належать ті, що отримували від 10 до 20 мг преднізолону на добу протягом понад 3 тижні або <10 мг преднізолону упродовж більш тривалого періоду. Розвиток ускладнень, таких як гострий психоз, який не вдається купірувати за допомогою антипсихотичних препаратів, та індуковане вірусом герпесу виразкування рогівки, вимагає негайного припинення терапії або зниження дозування стероїдів до фізіологічних.

Одним із режимів зниження ГК є такий:

- зменшення дози від 5 до 10 мг кожні 1-2 тижні при дозі ГК за преднізолоном >40 мг/добу;
- зменшення дози на 5 мг кожні 1-2 тижні при дозі ГК за преднізолоном від 40 до 20 мг/добу;
- зменшення дози від 1 до 2,5 мг/добу кожні 2-3 тижні при дозі ГК за преднізолоном <20 мг/добу.

Невирішення залишається питання щодо зниження дози гормонів після проведення пульс-терапії метилпреднізолоном. Саме по собі використання пульс-схем ГК асоціюється з низьким ризиком супресії ГГНС, оскільки застосовується протягом кількох днів, після чого введення препарату зменшується або повністю припиняється. Найважчих даних недостатньо, щоб рекомендувати специфічну схему зниження дози стероїдів після пульс-терапії метилпреднізолоном, адже клінічні прояви і тяжкість захворювання неоднакові у різних пацієнтів. Тому подальша тактика лікування визначається клінічним станом хворого з урахуванням ефектів від використання навантажувальних доз ГК.

Наведемо приклади техніки подальшого призначення ГК після проведеної пульс-терапії метилпреднізолоном при кількох аутоімунних захворюваннях. Так, при гематологічних порушеннях на тлі системного червоного вовчака (виражена анемія, тромбоцитопенія, панцитопенія) після пульс-терапії доза метилпреднізолону становить від 60 мг/добу, надалі у разі повної нормалізації гематологічних параметрів дозу можна знизити до 4-16 мг/добу. У найбільш тяжких випадках ураження центральної нервової системи при системному червоному вовчаку рекомендується ініціація комбінованої пульс-терапії, після чого у разі досягнення клінічного ефекту пацієнт отримує від 40 мг/добу метилпреднізолону. Після пульс-терапії люпус-нефриту щоденна доза перорального метилпреднізолону становить переважно 20-32 мг, залежно від активності захворювання.

Науковці досліджували багато схем зниження дози ГК, які відрізнялися за тривалістю – від 4 тижнів до 1 року, однак складно встановити, який спосіб є найкращим. Отже, слід провести додаткові дослідження для порівняння режимів зниження доз ГК з метою виявлення предикторів успішного зниження дози та відміни гормонів.

Висновки

Таким чином, завдяки своїм вираженим протизапальним властивостям ГК залишаються важливим компонентом лікування значної кількості ревматичних та інших захворювань. Незважаючи на те що препарати зазначеної групи використовуються протягом досить тривалого часу, необхідно продовжувати дослідження в цьому напрямі для досконалого розуміння ефективності та безпечності ГК, визначення оптимального дозування, тривалості лікування і схем зниження дози. Можливо, наукові досягнення дозволять в майбутньому призначати пацієнтам нові компоненти з кращим співвідношенням протизапальних та побічних ефектів.

Список літератури знаходиться в редакції. Стаття надрукована за підтримки Представництва компанії Pfizer Н.С.Р. Corporation.

WUKMED0314017

Ревматологія • Дайджест

Прогнозирование эффективности и безопасности метотрексата у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом: систематический обзор литературы

Метотрексат – базисный болезнь-модифицирующий противоревматический препарат, применяющийся при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА). Пациенты с ЮИА нуждаются в раннем назначении эффективной терапии, что позволяет предотвратить отдаленные осложнения, такие как повреждение суставов. Чтобы достичь этой цели, до начала лечения необходимо оценить вероятность ответа на метотрексат. Кроме того, эффективность метотрексата часто ограничивается его побочными эффектами, в частности непереносимостью.

Цель настоящего исследования – определить предикторы эффективности и развития побочных эффектов метотрексата, которые можно будет использовать в повседневной клинической практике для оптимизации терапии ЮИА.

Методы. Проведен систематический поиск релевантных статей в базах данных PubMed, Embase и The Cochrane Library.

Результаты. Критериям включения соответствовали 12 статей. Методологическое качество этих работ в целом было высоким. Анализ показал, что предикторами эффективности метотрексата были позитивность по антинуклеарным антителам, оценка по детскому опроснику здоровья, уровень миелоидассоциированного протеина 8/14, длинноцепочечные полиглутаматы метотрексата, двустороннее поражение кисти, а также некоторые однонуклеотидные полиморфизмы в аденозин-триптофановой связывающей каскаде и транспортных генах. В свою очередь предикторами развития побочных эффектов метотрексата были уровень аланинаминотрансферазы, содержание тромбоцитов в периферической крови и два однонуклеотидных полиморфизма в генах гамма-глутамилгидролазы и метилентетрагидрофолатредуктазы.

Выводы. Выявленные предикторы эффективности и безопасности метотрексата при ЮИА необходимо валидировать в специально спланированных клинических исследованиях.

van Dijkhuizen E.P., Wulfraat N.M. Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014 Dec 11; 12: 51

Влияние дозировки и пути введения метотрексата на исходы у пациентов с ревматоидным артритом: систематический обзор литературы

Метотрексат считается «якорным» препаратом в лечении ревматоидного артрита (РА). Многие врачи до сих пор не оптимизируют схемы назначения этого лекарственного средства, несмотря на его высокую активность в отношении РА. В последние годы появились новые лекарственные формы метотрексата, в частности аутоинъекторы для подкожного введения, что

требует пересмотра рекомендаций по его использованию. **Целью** настоящего исследования было определить оптимальные дозировки, концентрацию в крови и путь введения метотрексата с учетом фармакокинетических и фармакогенетических параметров.

Методы. В базе данных Medline осуществлен поиск рандомизированных контролируемых исследований, систематических обзоров, клинических случаев и когортных исследований, в которых оценивались исходы в зависимости от дозировки и пути введения метотрексата.

Результаты. Найдено 6 статей, соответствовавших необходимым критериям: 2 систематических обзора, 2 рандомизированных открытых исследования, 1 проспективное и 1 ретроспективное когортное исследование.

Выводы. Эффективность и токсичность метотрексата зависят от абсорбированной дозы и не зависят от пути введения. При парентеральном назначении биодоступность метотрексата выше, однако отсутствуют доказательства того, что разделение пероральной дозы менее эффективно, менее безопасно или переносится хуже, чем парентеральный метотрексат. Лечение метотрексатом лучше начинать с высоких доз, а при недостаточном клиническом ответе на пероральную терапию умеренную пользу приносит перевод на парентеральное введение препарата.

Goodman S.M., Cronstein B.N., Bykerk V.P. Outcomes related to methotrexate dose and route of administration in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Dec 23. [Epub ahead of print]

Эффективность половинной дозы этанерцепта в отношении клинической ремиссии и радиологического прогрессирования у пациентов с ревматоидным артритом, достигших клинической ремиссии на фоне применения стандартной дозы

В настоящем проспективном исследовании изучали эффекты половинной дозы этанерцепта (25 мг 1 раз в неделю) в отношении ремиссии и радиологического прогрессирования в крупной когорте пациентов с РА, находящихся в клинической ремиссии после лечения этанерцептом 25 мг 2 раза в неделю.

Методы. Ранее не получавшим биологических агентов пациентам с РА (n=524) после неэффективной терапии традиционными препаратами был назначен этанерцепт 25 мг 2 раза в неделю. Пациентов, достигших ремиссии (оценка DAS28 <2,6 балла) длительностью ≥12 мес, рандомизировали для получения этанерцепта 25 мг 1 или 2 раза в неделю. Обследование проводили исходно и затем каждые 12 недель. Оценивали частоту ремиссии, радиологическое прогрессирование, частоту инфекционных осложнений и стоимость лечения.

Результаты. После наблюдения 18±11 мес ремиссии по DAS28 достигли 347 пациентов (66,2%); из

них 323 были рандомизированы для получения этанерцепта 25 мг 1 раз в неделю (группа А; 159 пациентов) или этанерцепта 25 мг 2 раза в неделю (группа Б; 164 пациента). В конце наблюдения в состоянии ремиссии средней продолжительностью 3,6±1,5 года оставались 81,8% пациентов группы А. По частоте радиологического прогрессирования (оценка по шкале TSS >0) группы А и Б статистически не различались (18,8 vs 19,0% через 1 год и 16,9 vs 21,6% через 2 года соответственно). Частота тяжелых инфекционных осложнений в группе А составила 2,3 случая на 1 тыс. пациентов в год. Схема приема этанерцепта в половинной дозе позволила сэкономить более 3 млн евро (827 тыс. евро в год).

Выводы. Клиническая ремиссия и отсутствие радиологического прогрессирования сохраняются у значительной части пациентов с РА даже после перевода на половинную дозу этанерцепта.

Raffiner B., Botsios C., Ometto F. et al. Effects of half dose etanercept (25 mg once a week) on clinical remission and radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission achieved with standard dose. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Dec 22. [Epub ahead of print]

Факторы развития сахарного диабета при ревматоидном артрите: систематический обзор и метаанализ

Целью настоящей работы было изучить возможную связь между РА и развитием сахарного диабета (СД).

Методы. В метаанализ включали релевантные статьи, внесенные в базы данных PubMed, Embase и Medline до 1 января 2014 г. Статистический анализ проводили с использованием моделей случайных эффектов на программном обеспечении STATA 1.0

Результаты. В финальный анализ вошли 11 исследований по типу «случай-контроль» и 8 когортных исследований. Оценка суммарного риска в исследованиях по типу «случай-контроль» показала статистически значимое повышение частоты СД у пациентов с РА (относительный риск 1,40; 95% доверительный интервал 1,34-1,47). Анализ когортных исследований также продемонстрировал достоверное повышение риска развития СД (ОР 1,43; 95% ДИ 1,38-1,47). Анализ подгрупп, проведенный на исследованиях по типу «случай-контроль», показал, что наличие РА в большей степени повышает риск развития СД 1 типа (ОР 4,78 по сравнению с ОР 1,41 для СД 2 типа). В когортных исследованиях РА также ассоциировался с повышением риска СД 2 типа (ОР 1,42; 95% ДИ 1,14-1,35).

Выводы. Ревматоидный артрит ассоциируется с достоверным повышением риска развития СД, в особенности диабета 1 типа.

Jiang P., Li H., Li X. Diabetes mellitus risk factors in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Dec 22. [Epub ahead of print]

Подготовил Алексей Терещенко



Проект «60+ Кардіо»: трикутник думок

У вересні 2012 р. Всеукраїнською громадською організацією «Асоціація превентивної та антиейджинг медицини» за підтримки фармацевтичної компанії «Сандоз», а також медичної та фармацевтичної спільноти було започатковано проект «60+ Кардіо», одним із напрямів діяльності якого передбачено створення мережі інформаційних «Кабінетів людини літнього віку».

Специфіку та формат діяльності цієї ініціативи було обрано не випадково: проблемою № 1 в Україні та світі є серцево-судинні захворювання (ССЗ) – основна причина приблизно 2/3 летальних випадків та інвалідизації серед дорослого населення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно ССЗ стають причиною смерті 500 тис. українців (приблизно 1370 осіб щодня), а кількість звернень із приводу кардіоваскулярної патології досягла 19,4 млн на рік.

Головна мета проекту «60+ Кардіо» – інформування населення з приводу того, що саме і яким чином може призвести до появи інфаркту міокарда, інсульту та інших захворювань; поглиблення знань щодо методів корекції факторів ризику та шляхів до здорового та повноцінного довголіття.

Сьогодні інформаційно-консультативні «Кабінети людини літнього віку» функціонують у багатьох містах України: Києві,

Харкові, Одесі, Полтаві, Новограді-Волинському, Житомирі та ін.

У «Кабінеті людини літнього віку» виконуються:

- анкетування;
- визначення зросту;
- вимірювання ваги, індексу маси тіла;
- вимірювання артеріального тиску;
- оцінка серцево-судинного ризику за модифікованою шкалою SCORE;
- рекомендації щодо корекції способу життя та харчування;
- забезпечення спеціалізованою тематичною літературою (надаються медичні журнали, брошури, які містять поради щодо запобігання виникненню артеріальної гіпертензії, стенокардії, інсульту).

Приємно, що проект «60+ Кардіо» існує не на папері, а послідовно та цілеспрямовано втілюється у життя. Діяльність «Кабінету людини літнього віку» на базі аптечного закладу – це додаткове навантаження на працівників чи відповідальна соціальна місія? У якій мірі дані, отримані під час профілактичних оглядів, є співставними з результатами офіційної статистики? Чи спонукають візит до фахівця й у свідомлення масштабу небезпеки ССЗ до відмови від шкідливих звичок та зміни способу життя? Про це ми запитали в провізорів, які задіяні в проекті, фахівців, що здійснюють оцінку кардіоваскулярного ризику, та відвідувачів, які вже скористалися перагами «Кабінету людини літнього віку».

Отже, до вашої уваги враження пацієнтів, лікарів та фармацевтів (основних ланок «трикутника»).

На думку фармацевта...

Владислав Леонідович Козловський, завідувач КП «Аптека № 127» (м. Житомир, майдан Соборний, 4):

– Про проект «60+ Кардіо» та мережу інформаційних «Кабінетів людини літнього віку» я вперше дізнався від медичного представника компанії «Сандоз», а коли побував на відкритті аналогічного кабінету в м. Новограді-Волинському, сумнівів не залишилося: потрібно негайно переймати успішний досвід і використовувати його у власній практиці!



У сучасних складних економічних реаліях соціальні проекти на безкоштовній основі (зокрема, ті, що передбачають огляд пацієнтів) приносять користь обом учасникам процесу: формують позитивний імідж аптеки, а також дають можливість населенню дізнатися про існуючі та можливі ризики

для здоров'я та ознайомитися з методами їх корекції. Тим більше, що у «Кабінеті людини літнього віку» на базі нашої установи прийом веде лікар-кардіолог.

Протягом досить короткого періоду часу («Кабінет» працює трошки більше місяця) консультацію лікаря отримали 130 осіб (усі пройшли анкетування за модифікованою шкалою кардіоваскулярного ризику SCORE), близько 50 осіб зверталися повторно, щоб оцінити, наскільки дієвою є корекція факторів ризику відповідно до медичних рекомендацій.

Результати анкетування вражають: у понад 90% відвідувачів виявлено підвищений ризик виникнення негативних серцево-судинних подій. Ці дані співзвучні зі статистичними показниками в Україні в цілому, власним досвідом (зокрема, із проблемою кардіоваскулярної патології зіткнулися деякі мої знайомі).

Проект «60+ Кардіо» та діяльність інформаційних «Кабінетів людини літнього віку» – шанс для пацієнтів виявити передумови розвитку хвороби та почати діяти вже на початкових її етапах.

Тамара Романівна Сахненко, завідувач «Центральної міської районної аптеки № 217» (м. Новоград-Волинський):

– Одного разу, переглядаючи фахове видання, зустріла цікаву статтю про проект «60+ Кардіо» та відкриття «Кабінетів людини літнього віку». Не відкладаючи на потім, одразу ж проявила ініціативу: зателефувала до столиці, обговорила з організаторами проекту подробиці та умови щодо можливої участі в ньому, адже, незважаючи на те що за кількістю населення наше містечко невелике, актуальність проблеми ССЗ для його мешканців є дуже й дуже високою.

У нашому кабінеті щодня з 09.00 до 17.00 працюють лікар-кардіолог, клінічний і старший провізори, які пройшли спеціальне навчання. Я впевнена, що формат роботи з населенням у вигляді безпосереднього спілкування є дієвим та ефективним. Сподіваюся, що коли людині буде визначено вік, якому відповідають її фізичні можливості, встановлено фактори ризику, роз'яснено прогноз і надано рекомендації, як поводити себе далі, це стимулюватиме її дотримуватися здорового способу життя



з метою досягти активного довголіття. Можливо, тоді в нашій країні справді стане більше довгожителів.

Юлія Андріївна Борисова, завідувач «Аптеки доброго дня» (м. Харків, вул. Пушкінська, 26):

– Восени 2013 р. наш заклад долучився до проекту «60+ Кардіо», на його базі відкрито «Кабінет людини літнього віку». Головною перевагою його діяльності для аптеки є ототожнення закладу не лише з лікуванням хвороб, а й можливістю їх профілактики. Адже відомо, що чим швидше будуть виявлені фактори ризику, тим більше шансів попередити виникнення патології. У «Кабінеті людини літнього віку» за допомогою фармацевта всі бажані можуть визначити рівень артеріального тиску, масу тіла та одержати цінні рекомендації щодо досягнення здорового довголіття.

Звернутися в «Кабінет людини літнього віку» та скористатися безкоштовними послугами можуть усі жителі міста незалежно від віку. Хоча реєстр відвідувачів не ведеться, спостереження фармацевта та аналіз структури продажу антигіпертензивних засобів (за приблизними підрахунками, близько 30% клієнтів аптеки звертаються за порадою або з метою придбання цієї групи препаратів) свідчать про гостру актуальність проблеми ССЗ.



Разом із тим населення недостатньо поінформоване про необхідність модифікації способу життя, принципи лікування та серйозність можливих ускладнень. Слід визнати, що в сучасному світі ми звертаємося за допомогою лише тоді, коли не можемо без неї обійтися, у переважній більшості випадків забуваючи про превентивні заходи.

Профілактична місія проекту «60+ Кардіо» та мережі «Кабінетів людини літнього віку» вселяє віру в те, що кількість наших співвітчизників, які ретельніше піклуватимуться про стан власного здоров'я, збільшиться, а якість їхнього життя відчутно зросте.

На думку пацієнта...

Леонід Іванович Грабовський, 68 років, пенсіонер (м. Житомир):

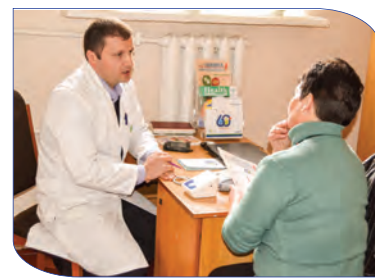
– Нещодавно я, слухаючи місцеву радіохвилю, почув оголошення про відкриття «Кабінету людини літнього віку» в м. Житомирі. Здивувало, що послуги «Кабінету» безкоштовні (це у наш час рідкість), тому доступні навіть тим, хто живе на маленьку пенсію. Під час першого візиту з'ясувалося, що я маю дуже високий ризик виникнення серцево-судинних хвороб (інсульту чи інфаркту) у найближчі 5 років.

Тема здоров'я є для мене однією з найцікавіших та, як кажуть, найбільючіших: у газеті одразу шукаю спеціалізовану сторінку, та й розмови в колі друзів, хочеш-не-хочеш, завершуються обговоренням хвороб... Проте буклети для пацієнтів, які мені надали як відвідувачу «Кабінету людини літнього віку», дозволили дізнатися багато нового про відмінності між інфарктом та інсультом; ранні прояви ССЗ і методи невідкладної допомоги; принципи здорового способу життя.

Багато моїх знайомих мають ССЗ, що вносить корективи у робочий ритм та відпочинок, переважно непередбачувані й не надто приємні: то щось закололо, то серце ние, то голови немов лещатами здавлює від високого тиску... Чесно кажучи, не хочу, щоб це трапилося зі мною, тому в такому

поважному віці вирішив кардинально змінити спосіб життя: контролюю рівень тиску (після візиту до «Кабінету» придбав автоматичний тонометр), найближчим часом плану купити ваги, намагаюся повноцінно харчуватися, бути на «ти» зі спортом.

Не знаю, як там з приводу серця, а от енергії для буденних справ точно додалося.



Майя Степанівна Ейсмонг, 79 років, пенсіонерка (м. Новоград-Волинський):

– Якоюсь прочитала у місцевій пресі новину про відкриття в нашому місті «Кабінету людини літнього віку», а згодом дізналася, що його вже відвідали мої знайомі та залишилися приємно вражені. Я подумала: чому б і собі не спробувати? Тим більше, що минуло понад рік з того часу, коли я востаннє зверталася до лікарів.

Чесно кажучи, про наявність дуже високого серцево-судинного ризику здогадувалася й раніше, адже вдома маю тонометр, тому знаю, що артеріальний тиск часто «стрибає». Спілкування з лікарем, який консультує в «Кабінеті людини літнього віку», стало для мене поштовхом більш відповідально ставитися до виконання рекомендацій щодо власного здоров'я. Під час бесіди дізналася про принципи харчування, методику правильного вимірювання тиску, необхідність регулярного та пожиттєвого застосування лікарських засобів, які його нормалізують. Одразу видно: лікар – професіонал у своїй справі.

На думку лікаря...

Валентина Олександрівна Єгорова, лікар-кардіолог (Новоград-Волинське міськрайонне ТМО), лікар «Кабінету людини літнього віку» на базі «Центральної міськрайонної аптеки № 217» (м. Новоград-Волинський):

– «Кабінет людини літнього віку» функціонує на базі закладу з квітня цього року. За такий, здавалося б, короткий проміжок часу його відвідали понад 1,5 тис. мешканців міста. Експрес-діагностику – вимірювання тиску, визначення індексу маси тіла, розрахунок серцево-судинного ризику за шкалою SCORE – ми проводимо відвідувачам різних вікових груп. Звичайно, їхні потреби різні: люди похилого віку, як правило, вже знають щодо діагностованих у них ССЗ або мають високий/дуже високий ризик розвитку ССЗ (50-70%), тому цікавляться про додаткові методи обстеження, можливість отримання направлення до спеціалізованих медичних установ; відвідувачі молодого та середнього віку, в яких вірогідність ССЗ невисока, консультуються з питань здорового способу життя та контролю факторів ризику ССЗ.

Об'єднує представників різних поколінь глибоке переконання в тому, що краще спрямувати зусилля на попередження ССЗ, ніж у подальшому витратити кошти на дороге лікування.

Для того щоб змінити життя на краще, необхідно лише одне – бажання. Головна місія проекту «60+ Кардіо» – мотивувати людину, посягти у її свідомості віру у можливість позитивних змін та окреслити шлях до здоров'я й активного довголіття, на якому пацієнт зробить такий важливий перший крок.

Підготувала **Ольга Радучич**

3-54-КРД-РЕЦ-1214

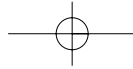


SANDOZ
a Novartis company

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР

Здоров'я України

За підтримки: НМАПО ім. П.Л. Шупика,
Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова
НАМН України,
МОЗ України



Невідкладна допомога

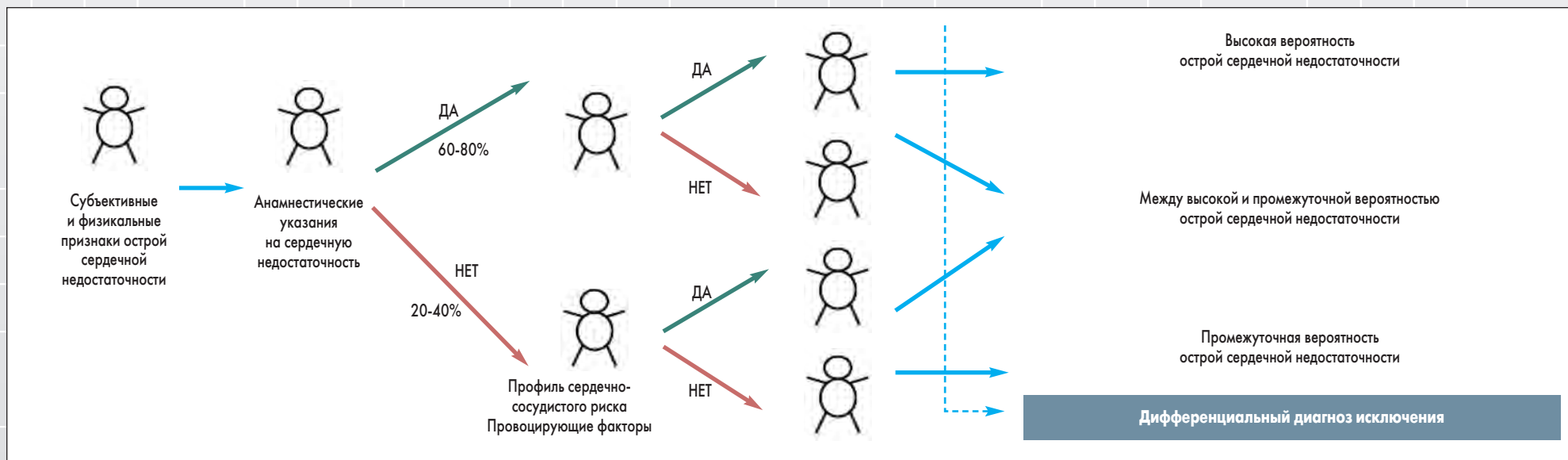


Тактические алгоритмы Ассоциации неотложной кардиологической помощи под редакцией Н. Вуено и Р. Vranckx

Продолжение. Начало в № 5.

Острая сердечная недостаточность I. Острая сердечная недостаточность и отек легких I. van't Horst, G. Filippatos

Острая сердечная недостаточность – этиология и диагностика (I)



Острая сердечная недостаточность – этиология и диагностика (II)

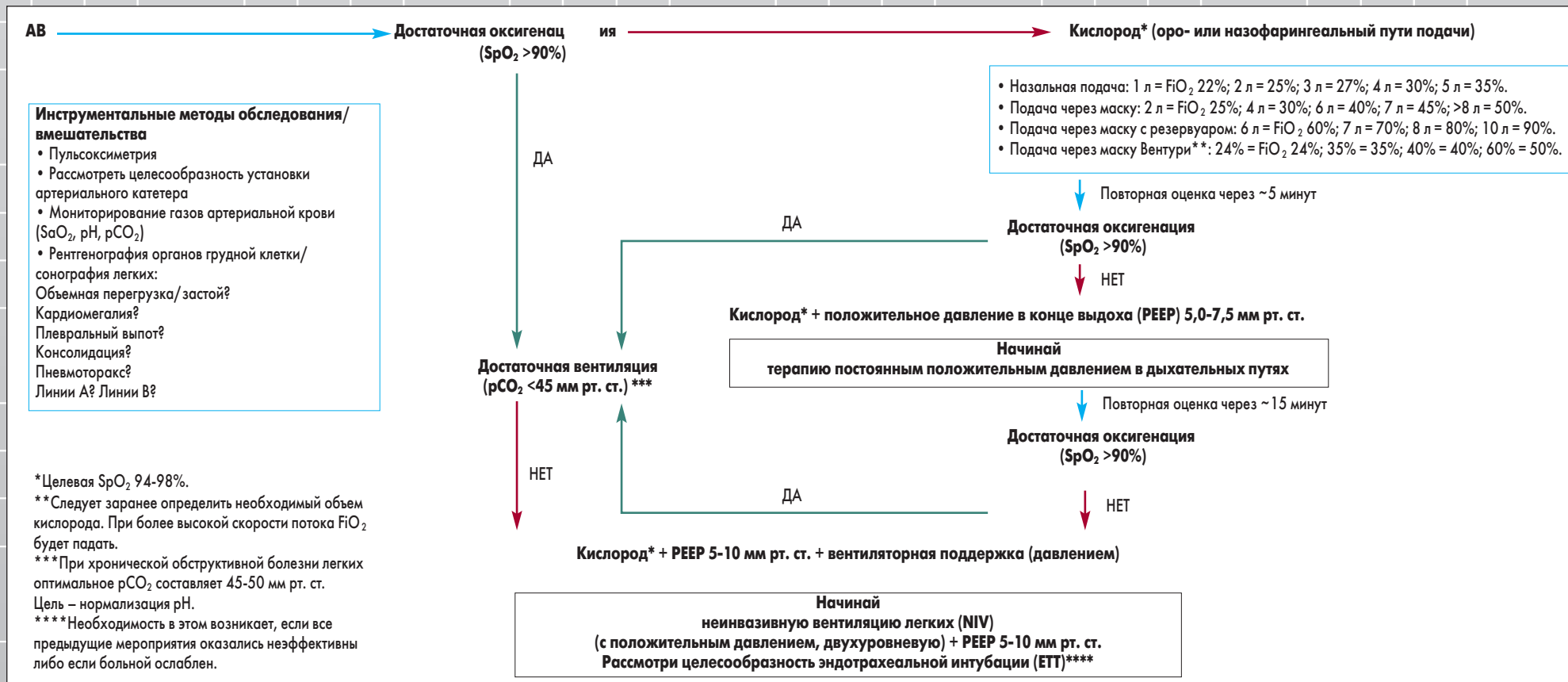
- 1. Субъективные признаки:** одышка (при нагрузке или в покое), ортопноэ, кашель, прибавка массы тела/отечность лодыжек, общая слабость.
- 2. Физикальные признаки:** тахипноэ, тахикардия, низкий или нормальный уровень артериального давления (АД), повышенное давление в яремных венах, III/IV тоны сердца, крепитация, отеки.
- 3. Профиль сердечно-сосудистого риска:** пожилой возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, табакокурение, дислипидемия, отягощенная наследственность, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе.
- 4. Провоцирующие факторы:** ишемия миокарда, нарушения сердечного ритма, прием лекарств (нестероидных противовоспалительных средств, препаратов с отрицательным инотропным эффектом), инфекция, низкая приверженность к назначаемой терапии.
- 5. Дифференциальный диагноз:** обострение хронической обструктивной болезни легких, пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, пневмоторакс, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, анемия (тяжелой степени), гипервентиляция (алкалоз), сепсис/септический шок, перераспределительный/гиповолемический шок.
- 6. Вероятностная диагностика:** клинические шкалы риска должны обладать дополнительной информативностью и высокой специфичностью при умеренной чувствительности. Они включают такие предикторы, как повышенный уровень BNP / NT-proBNP, признаки интерстициального отека на рентгенограмме органов грудной клетки, ортопноэ, отсутствие лихорадки, прием диуретиков, возраст >75 лет, крепитация

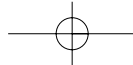
Основные причины острой сердечной недостаточности

- Ишемическая болезнь сердца
- Артериальная гипертензия
- Кардиомиопатия (семейная, приобретенная)
- Пороки сердца (врожденные, приобретенные)
- Заболевания эндо- и перикарда
- Аритмии сердца (тахи- / бради-)
- Нарушения внутрисердечной проводимости
- Объемная перегрузка (почечная дисфункция, ятрогенные факторы)
- Опухолевое поражение
- Плевральный выпот
- Тревожные расстройства
- Неврологическая патология

Источник: J.J. McMurray et al. // Eur. Heart J. – Vol. 33 (14). – P. 1787-1847 (19).

Острая сердечная недостаточность – предварительный диагноз и лечение Дыхательные пути (Airway – A) и дыхание (Breathing – B)





Острая сердечная недостаточность – предварительный диагноз (CDE)

C – CIRCULATION*

Частота сердечного ритма – брадикардия (<60 в мин), норма (60-100 в мин), тахикардия (>100 в мин).
 Деятельность сердца – регулярная, нерегулярная.
 Систолическое АД (САД) – очень низкое (<85 мм рт. ст.), низкое, нормальное (110-140 мм рт. ст.), высокое (>140 мм рт. ст.).
 Давление в яремных венах – повышенное.

Дополнительные методы обследования/вмешательства

- Рассмотреть целесообразность установки венозного (центрального) и артериального (для контроля за АД) катетера.
- Лабораторные исследования: кардиоспецифические маркеры (тропонин, BNP / NT-proBNP) гемоглобин, электролиты, креатинин, мочевина, глюкоза, маркеры воспаления, TSH
- Стандартная электрокардиограмма в 12 отведениях: сердечный ритм, его частота, проводимость? признаки ишемии/инфаркта миокарда? гипертрофия?
- Эхокардиография: функция левого желудочка (систолическая, диастолическая)? клапанная дисфункция (тяжелый стеноз / недостаточность)? перикардиальный выпот / тампонада?

Тактика

Подтверди/исключи острую сердечную недостаточность как диагноз, объясняющий жалобы и физические признаки.

Установи причину заболевания.

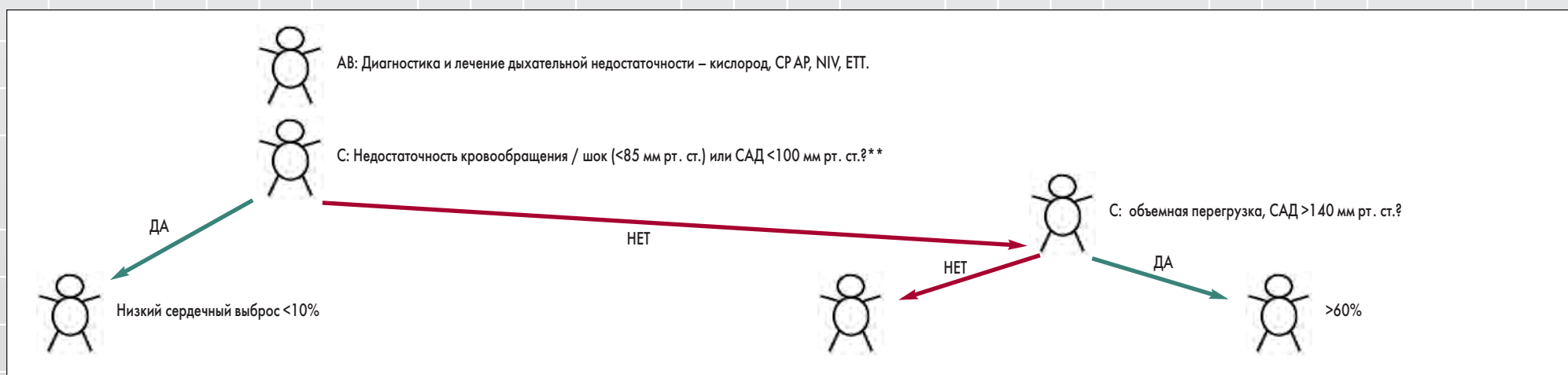
Определи тяжесть заболевания.

D – disability: функциональная недостаточность вследствие неврологических нарушений.
 Ясное сознание / ментальные нарушения? Шкала комы Глазго: EMV <8 баллов → Рассмотреть необходимость ЭТТ.
 Тревожность, беспокойство? → Рассмотреть необходимость в/в болюсного введения 2-5 мг морфина на физ. р-ре + 10 мг метоклопрамида.

E – EXPOSURE & EXAMINATION

Температура тела / лихорадка (центральная или периферическая)
 Масса тела
 Кожа / конечности – периферическое кровообращение (время заполнения капилляров), цвет
 Мочеотделение (<0,5 мл/кг/ч) → Рассмотреть необходимость установки катетера.

Острая сердечная недостаточность – предварительный диагноз (CDE)



1. Инотропные средства:
 • добутамин длительно 2,5 мкг/кг/мин;
 • милринон болюсно 25 мкг/кг за 10-20 мин, а затем длительно 0,375 мкг/кг/мин.

2. Вазопрессор в/в:
 • норадреналин 0,2 мкг/кг/мин.

3. Диуретики в/в:
 • фуросемид болюсно 20-40 мг, а затем 100 мг за 6 ч.

4. Рассмотрите целесообразность введения гипертонического раствора натрия хлорида + диуретика.

5. Рассмотрите целесообразность вспомогательного механического кровообращения.

1. Диуретики в/в:
 • фуросемид болюсно 20-40 мг, а затем 100 мг за 6 ч***.

2. Инотропные средства:
 • добутамин длительно 2,5 мкг/кг/мин;
 • милринон болюсно 25 мкг/кг за 10-20 мин, а затем длительно 0,375 мкг/кг/мин;
 • левосимендан болюсно 12 мкг/кг за 10 мин, а затем длительно 0,1 мкг/кг/мин.

3. Рассмотрите целесообразность последующего приема бета-адреноблокатора, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента в низких дозах.

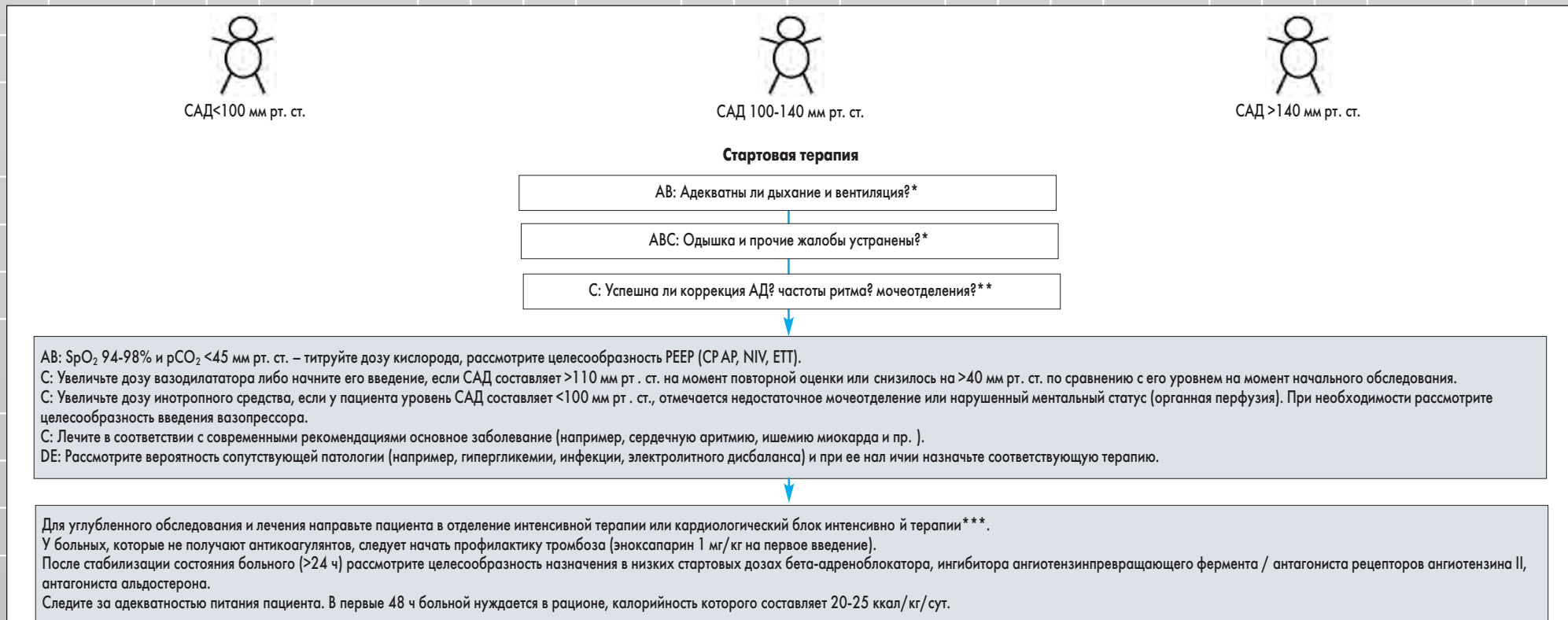
1. Вазодилататоры:
 • нитроглицерин 400 мкг сублингвально в виде спрея, повторить через ~5-10 мин;
 • нитроглицерин ~10 мкг/мин в/в длительно, увеличить на ~5 мкг/мин;
 • нитропруссид 0,3 мкг/кг/мин.

2. Диуретики в/в:
 • фуросемид болюсно 20-40 мг, а затем 100 мг за 6 ч.

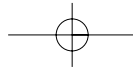
3. Рассмотрите целесообразность последующего приема бета-адреноблокатора, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента в низких дозах.

*У разных больных клинические сценарии могут отличаться. Здесь описаны те сценарии, которые требуют различных терапевтических подходов.
 **Если недостаточность кровообращения обусловлена острым коронарным синдромом / сердечными аритмиями / клапанными пороками, следует проводить соответствующее лечение.
 ***У пациентов, которые в связи с сердечной недостаточностью длительно принимают диуретики, дозу этих препаратов следует увеличить (например, в 2,5 раза).

Острая сердечная недостаточность – повторная оценка ABCDE (при разных клинических сценариях)



*Цели терапии – SpO₂ 94-98%, pCO₂ <45 мм рт. ст.
 **Цели терапии – САД 100-120/60 мм рт. ст., регулярный сердечный ритм с частотой 60-100 в мин, мочеотделение >0,5 мл/кг/ч.
 ***Необходимость в повторной оценке существует до тех пор, пока состояние пациента не стабилизируется.



Невідкладна допомога

Острая сердечная недостаточность – рекомендации по лекарственной терапии, дозирование медикаментов (I)

- Для того чтобы выявить причину сердечной недостаточности и величину фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), необходимо дополнительное обследование.
- После стабилизации состояния больного и его выписки из стационара требуется начать лечение сердечной

- недостаточности с подбором адекватных доз лекарственных средств.
- Лучшее разработана терапия сердечной недостаточности со сниженной ФВ ЛЖ.

Острая сердечная недостаточность – рекомендации по лекарственной терапии, дозирование медикаментов (II)

Лекарственный препарат	Стартовая доза	Целевая доза	Примечания	Основные противопоказания
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента				
Каптоприл	6,25 мг 3 р/сут	50 мг 3 р/сут	Следите за функцией почек, концентрацией электролитов, лекарственными взаимодействиями	Ангioneвротический отек в анамнезе Верифицированный двусторонний стеноз почечных артерий Беременность (риск)
Эналаприл	2,5 мг 2 р/сут	10-20 мг 2 р/сут		
Лизиноприл	2,5-5,0 мг/сут	20-35 мг/сут		
Рамиприл	2,5 мг/сут	5 мг 2 р/сут		
Трандолаприл	0,5 мг/сут	4 мг/сут		
Антагонисты рецепторов ангиотензина II				
Кандесартан	4-8 мг/сут	32 мг/сут	Показаны при непереносимости ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента Следите за функцией почек, концентрацией электролитов, лекарственными взаимодействиями	Ангioneвротический отек в анамнезе Верифицированный двусторонний стеноз почечных артерий Беременность (риск)
Валсартан	40 мг 2 р/сут	160 мг 2 р/сут		
Лосартан	50 мг/сут	150 мг/сут		
Бета-адреноблокаторы				
Бисопролол	1,25 мг/сут	10 мг/сут	Периодически регистрируйте стандартную ЭКГ в 12 отведениях	Бронхиальная астма, атриовентрикулярная блокада II-III степени
Карведилол	3,125 мг 2 р/сут	25-50 мг 2 р/сут		
Метапролол	12,5-25,0 мг/сут	200 мг/сут		
Небиволол	1,25 мг/сут	10 мг/сут		
Антагонисты альдостерона				
Спиронолактон	25 мг/сут	25-50 мг/сут	Следите за функцией почек, концентрацией электролитов, лекарственными взаимодействиями	Эплеренон → мощные ингибиторы СУРЗА-4
Эплеренон	25 мг/сут	50 мг/сут		

ГОЛОВНА ПОДІЯ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

15-17 квітня 2015 року

За підтримку: Президент України

Під патронатом: Комітет Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Офіційна підтримка: Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України

Державна служба України з лікарських засобів

Київська міська державна адміністрація

Організатори: IMF

Співорганізатори: [Logos]

Генеральний партнер: TOSHIBA

Міжнародні партнери: [Logos]

Партнери: [Logos]

ЕКСПОНЕНТІВ 400

ВІДВІДУВАЧІВ 14000

20 КРАЇН

700 ДОПОВІДАЧІВ

WWW.MEDFORUM.IN.UA

MEDICAEXPO
Міжнародна виставка охорони здоров'я

IV МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

PHARMAEXPO
Міжнародна фармацевтична виставка

ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ, ШКОЛИ, МАЙСТЕР-КЛАСИ, ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ

У РАМКАХ КОНГРЕСУ

Спеціальні програми:

- Організація та управління охороною здоров'я
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Онкологія
- Терапія
- Фізіотерапія та реабілітація
- HEALTH BEAUTY NEW

Спеціальні напрямки:

- Хірургія та нейрохірургія
- Медицина невідкладних станів
- Акушерство, гінекологія та педіатрія
- Інфекційні хвороби та епідеміологія
- Організація та управління фармацією

ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ WWW.MEDFORUM.IN.UA

Міжнародні інформаційні партнери: labor&more, medicareports, network

3 питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09

3 питань участі у Конгресі: +380 (44) 526-92-89

Генеральний стратегічний партнер: [Logo]

Офіційні інформаційні партнери: [Logos]

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА

Національний конгрес

Київ
1-2 квітня 2015

Запоріжжя
квітень 2015

Чернівці
20 травня 2015

Дніпропетровськ
вересень 2015

Вінниця
жовтень 2015

Рівне
жовтень 2015

Львів
листопад 2015

Одеса
листопад 2015

Харків
листопад 2015

Регіструйтеся на сайті www.chil.com.ua

Дивіться пряму інтернет-трансляцію вибраних лекцій на головній сторінці порталу <http://www.chil.com.ua>

Організатор: ТОВ «Нью Віво»
Адреса: м.Київ, вул. С.Петлюки, 13/135, 2 поверх, 23 офіс
e-mail: office@newvivo.com.ua
Тел./факс: (044) 287-07-20

Т.М. Соломенчук, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Сучасна кардіоваскулярна профілактика в загальній лікарській практиці: головні етапи і складові



Т.М. Соломенчук

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті як чоловіків, так і жінок. У структурі загальної смертності в популяції до 75 років у Європі летальність від ССЗ становить 42% у жінок і 38% у чоловіків. В Україні цей показник перевищує 950 випадків на 100 тис. населення. У структурі причин смерті населення нашої країни частка ССЗ становить близько 66,3%.

ССЗ знижують працездатність і зумовлюють інвалідність в осіб працездатного віку. Очікується, що в Європейському регіоні до 2020 р. кількість років, втрачених унаслідок зумовленої ССЗ непрацездатності, зросте майже удвічі – з 80 до 150 млн (ESC, 2012). Найбільш прогностично загрозливими ССЗ є ішемічна хвороба серця (ІХС) та інсульт.

Важливими медико-соціальними проблемами є пошук та реалізація системи заходів, що дозволяють знизити частоту розвитку ССЗ та їх ускладнень. Це, у свою чергу, сприятиме зменшенню смертності і кількості випадків втрати працездатності. Існує дві стратегії реалізації цього завдання: популяційна і високого ризику. Перша передбачає зниження поширеності ССЗ на популяційному рівні шляхом усунення чи зменшення впливу основних факторів ризику (ФР). Такий підхід може забезпечити суттєвий вплив на загальну чисельність випадків ССЗ, оскільки найбільша кількість подій відбувається в осіб з помірним початковим ризиком. Тривалий час популяційна стратегія вважалася більш економічно вигідною. Проте впровадження національних програм з боротьби з курінням, поява високо-ефективних антигіпертензивних і гіполіпемічних лікарських засобів (ЛЗ) та їх генериків, що дозволяє істотно знизити вартість профілактичних і лікувальних втручань, збільшила ефективність стратегії високого ризику. Досвід розвинутих країн доводить, що найбільш ефективним у зниженні серцево-судинної (СС) смертності є поєднання профілактичних заходів на популяційному рівні та вторинної профілактики.

Сучасна кардіоваскулярна профілактика – це сукупність дій на суспільному й індивідуальному рівні, спрямована на усунення або мінімізацію кількості ССЗ і їх ускладнень. Вона включає чотири послідовні етапи:

- I етап – оцінка індивідуального сукупного СС-ризик;
- II етап – визначення ключових індивідуальних цілей СС-профілактики;

III етап – вибір методів немедикаментозних і фармакологічних втручань та складання плану заходів зі зниження СС-ризик для конкретного пацієнта;

IV етап – моніторинг результатів і, при необхідності, корекція профілактичних заходів.

I етап: оцінка індивідуального сукупного СС-ризик

Першочерговим завданням лікаря первинної ланки охорони здоров'я є своєчасне виявлення людей з високим кардіоваскулярним ризиком для розробки та здійснення індивідуальних профілактичних втручань. Традиційно увага зосереджена на пацієнтах з верифікованими ССЗ – стабільною стенокардією, постінфарктним кардіосклерозом, перенесеним інсультом або іншими СС-подіями. Однак не меншої уваги заслуговують виявлення і лікування осіб високого кардіоваскулярного ризику без клінічно маніфестованих хвороб ССЗ за допомогою шкали SCORE (Systematic COronary Risk Estimation).

Відомо, що розвиток ССЗ тісно пов'язаний із способом життя людини (курінням, шкідливими харчовими звичками, недостатньою фізичною активністю, несприятливим психологічним статусом тощо), що сприяє формуванню і примноженню факторів СС-ризик. За даними обсерваційних досліджень, їх виявляють більш ніж у 80% людей працездатного віку, причому в половині з них – у поєднанні.

Важливими передумовами успішної профілактики є індивідуальна оцінка і стратифікація ризику. Загальна оцінка ризику залежить від наявності ССЗ та сукупності основних модифікованих і немодифікованих ФР. Виділяють чотири рівні (категорії) ризику ССЗ (ESC, 2012): дуже високий, високий, помірний, низький (табл. 1). Дуже високий і високий ризик передусім мають пацієнти з верифікованим симптомним чи асимптомним ССЗ на ґрунті атеросклерозу.

Оцінку ризику для осіб з відсутністю явної чи прихованої СС-патології, але з множинними

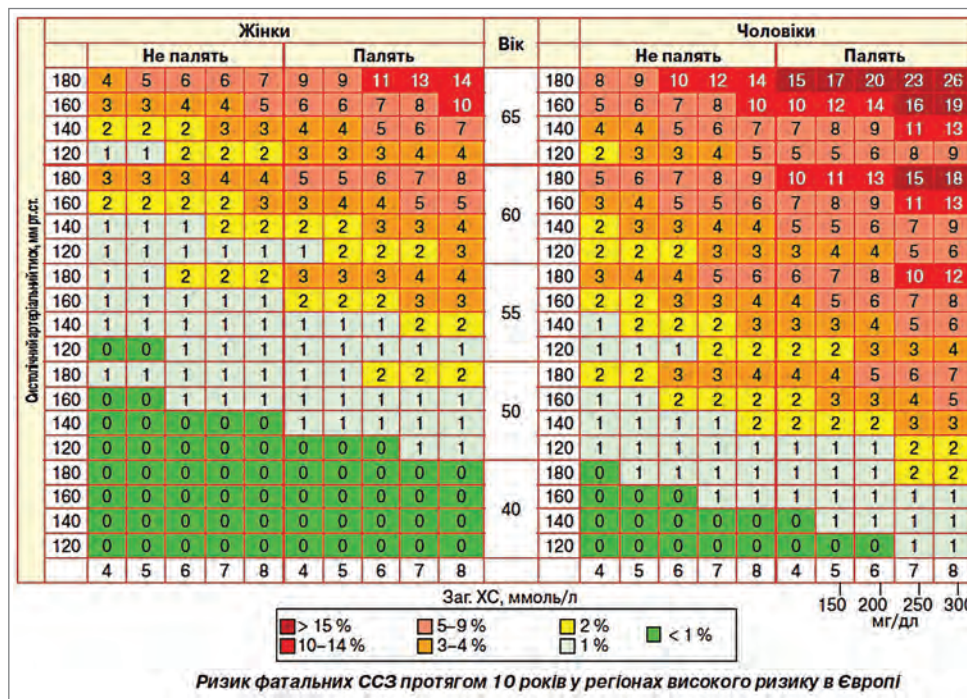


Рис. 1. Шкала SCORE для країн високого ризику

ФР пропонується виконувати за допомогою шкали SCORE. Вона була розроблена на підставі даних 12 когортних досліджень (n>205 тис.). Дані SCORE включають понад 3 млн людино-років спостережень і 7934 фатальні кардіоваскулярні події.

Шкала SCORE дозволяє оцінити ризик фатальної атеросклеротичної події (інфаркту міокарда – ІМ, інсульту, розриву або розшарування аневризми аорти тощо), тобто смерті від ССЗ, у найближчі 10 років.

Практичні рекомендації щодо використання шкали SCORE для оцінки СС-ризик

1. Шкала SCORE (або її онлайн-версія HeartScore) використовується тільки в рамках первинної профілактики для осіб віком ≥40 років.
2. Шкала SCORE не повинна застосовуватися в осіб з верифікованими ССЗ атеросклеротичної природи, оскільки ці пацієнти

автоматично віднесені до категорії осіб високого або дуже високого ризику.

3. Залежно від епідеміологічної ситуації в окремих європейських державах розроблено дві шкали SCORE: для країн з низьким і високим СС-ризиком. Україна належить до країн з дуже високим ризиком. Такий же ризик мають Вірменія, Азербайджан, Білорусь, Болгарія, Грузія, Казахстан, Киргизстан, Латвія, Литва, Македонія, Молдова, Росія та Узбекистан (рис. 1).

До країн з низьким СС-ризиком відносять Андорру, Австрію, Бельгію, Кіпр, Данію, Фінляндію, Францію, Німеччину, Грецію, Ісландію, Ірландію, Ізраїль, Італію, Люксембург, Мальту, Монако, Нідерланди, Норвегію, Португалію, Сан-Марино, Словенію, Іспанію, Швецію, Швейцарію, Великобританію (рис. 2). Країнами з високим ризиком є ті, що не перераховані вище.

Продовження на стор. 36.

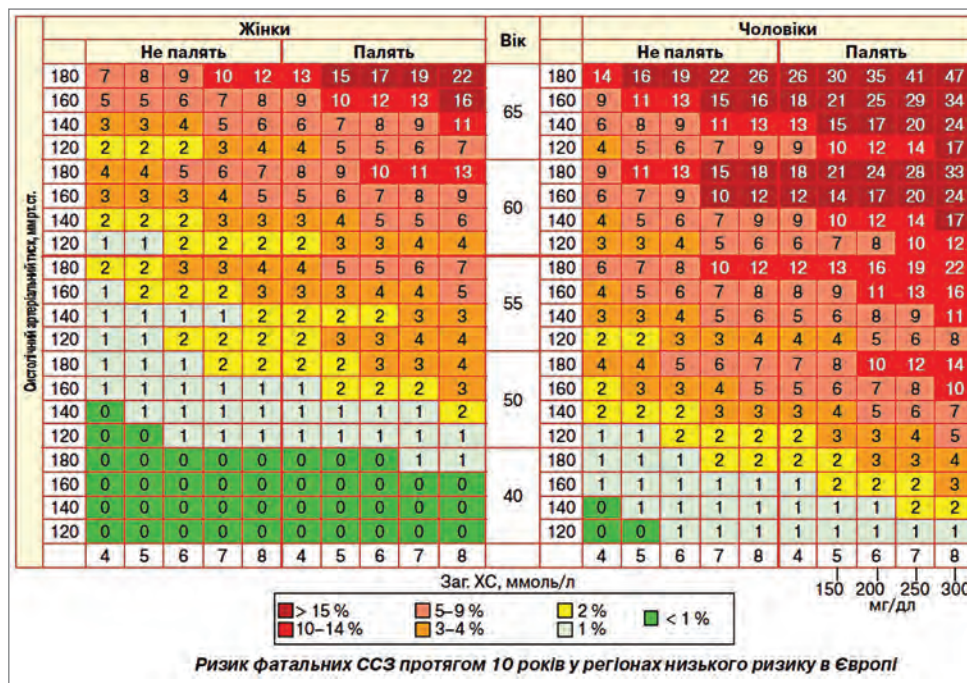


Рис. 2. Шкала SCORE для країн низького ризику

Таблиця 1. Категорії СС-ризик (ESC, 2012)

Категорія ризику	Критерії
Дуже високий ризик	1. ССЗ, верифіковане за допомогою інвазивних чи неінвазивних методів дослідження (коронарографія, стрес-ехокардіографія, магнітно-резонансна томографія, наявність каротидних бляшок при УЗД): • ІХС, у т.ч. ІМ, гострий коронарний синдром, коронарна ревааскуляризація (черезшкірне коронарне втручання або аортокоронарне шунтування); • артеріальні ревааскуляризувальні процедури іншої локалізації; • ішемічний інсульт; • захворювання периферичних артерій
Високий ризик	2. ЦД 1 або 2 типу з ≥1 ФР або ≥1 ураженням органів-мішеней (мікроальбумінурія 30-300 мг/добу) 3. Тяжка ХХН: ШКФ <30 мл/хв/1,73 м ² 4. Ризик за SCORE >10%
Помірний ризик	Значна вираженість одного ФР: • тяжка гіперліпідемія: ЗХС >8 ммоль/л (320 мг/дл); ХС ЛПНЩ >6 ммоль/л (240 мг/дл); • тяжка АГ (АТ ≥180/110); 2. ЦД 1 або 2 типу без ФР або ознак ураження органів-мішеней; 3. ХХН середньої тяжкості (ШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м ²) 4. Ризик за SCORE ≥5 і <10%
Низький ризик	Ризик за SCORE <1% і відсутність чинників, що сприяють переходу цих осіб у групу помірної ризику Велика кількість осіб середнього віку належать до цієї категорії.
Примітки:	УЗД – ультразвукове дослідження; ЦД – цукровий діабет; ХХН – хронічна хвороба нирок; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ЗХС – загальний холестерин; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; АГ – артеріальна гіпертензія; АТ – артеріальний тиск.

Т.М. Соломенчук, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Сучасна кардіоваскулярна профілактика в загальній лікарській практиці: головні етапи і складові

Продовження. Початок на стор. 35.

Сукупний СС-ризик розраховують за шкалою SCORE. За 5 параметрами (стать, вік, статус куріння, АТ, ЗХС у ммоль/л) необхідно знайти клітинку, найбільш близьку до відповідних показників пацієнта, беручи до уваги, що ризик буде вищим у разі наближення пацієнта до наступної категорії за віком, рівнем ЗХС і АТ. Після перевірки даних встановлюється індивідуальний абсолютний ризик смерті від кардіоваскулярної події в найближчі 10 років. Необхідно у свідомлювати, що низький абсолютний кардіоваскулярний ризик в осіб до 40 років не виключає наявності в них високого відносного ризику.

4. Критерієм високого ризику вважається ймовірність смерті від ССЗ $\geq 5\%$, дуже високого ризику – $\geq 10\%$. При цьому використання лише критерію «ймовірність смерті» для оцінки СС-ризiku експерти вважають недостатнім, оскільки слід враховувати ризик усіх СС-подій (і фатальних, і нефатальних). Підраховано, що при ризику смерті 5% ризик усіх (фатальних і нефатальних) СС-подій приблизно удвічі більший і становить близько 10% (тобто йдеться про 10% ризик розвитку ІМ, інсульту або смерті); причому цей показник є найвищим у чоловіків молодого віку (близько 15%) і дещо нижчим у жінок і літніх людей.

5. Слід пам'ятати, що СС-ризик, визначений за шкалою SCORE (для відповідних за віком осіб, особливо в Україні), переважно недооцінений. У країнах дуже високого ризику СС-ризик є вищим, ніж за шкалою SCORE, оскільки остання не враховує інші вагомні незалежні ФР ССЗ:

- інші, крім гіперхолестеринемії (ГХС), ознаки атерогенної дисліпідемії (ДЛ) – низький рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВШ) або високий уміст тригліцеридів;
- ЦД (навіть без інших ФР або ураження органів-мішеней); доведено, що порівняно з пацієнтами без ЦД у жінок із ЦД ризик може бути у 5 разів, а в чоловіків – у 3 рази вищим;
- гіподинамія;
- ожиріння, особливо абдомінальне;
- спадкова схильність (наявність ССЗ у родичів);
- психосоціальні чинники (стрес на роботі або в сім'ї, тривога, депресія, ворожість, пригніченість, асоціальний спосіб життя тощо);
- підвищені рівні фібриногену, С-реактивного білка (СРБ), гомоцистеїну.

Нові маркери оцінки СС-ризiku в осіб без симптомів СС-захворювань

Новими маркерами високого СС-ризiku є об'єктивні ознаки субклінічного атеросклерозу. Сьогодні активно впроваджуються нові способи ідентифікації пацієнтів з високим СС-ризиком серед безсимптомних осіб з можливими субклінічними ознаками атеросклерозу, у яких за шкалою SCORE ризик також недооцінений: УЗД сонних артерій для визначення товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ), розрахунок кісточно-плечового індексу (КПІ) тощо. Маркери асимптомного атеросклерозу – це додаткові критерії високого СС-ризiku, які рекомендовано визначати у пацієнтів з нетиповим або помірним профілем ризику ССЗ за SCORE. Більш детальний перелік маркерів субклінічного атеросклерозу представлений в оновлених Європейських клінічних настановах з лікування АГ 2013 року (ESH/ESC, 2013). У переліку ознак ураження органів-мішеней при АГ переважна більшість – маркери ураження артерій (або субклінічного атеросклерозу): пульсовий тиск, ТКІМ або атеросклеротична бляшка, КПІ, артеріальна жорсткість (швидкість поширення пульсової хвилі), мікроальбумінурія (МАУ).

Активне виявлення субклінічного ураження артерій – сучасна стратегія ранньої верифікації

високого СС-ризiku у безсимптомних осіб як з ГХС, так і з АГ. Механічний стрес (дія надмірно високого АТ на артеріальну стінку), нейрогуморальний вплив (гіперактивація тканинної ланки ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) і симпатoadреналової систем), ДЛ, ліпопероксидація та системне запалення – головні патогенетичні чинники ураження артерій. Відомо, що ступінь порушення функціонального стану та структури артерій визначає інтенсивність ушкодження інших органів-мішеней, насамперед серця і мозку. Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Артеріальна гіпертензія» (наказ МОЗУ країни від 24.05.2012 р.) комплексну оцінку стану артерій у хворих на АГ бажано проводити на рівні роботи лікаря загальної практики і обов'язково на рівні лікаря-консультанта (спеціаліста). Найбільш доступними щодо рутинного використання в лікарській практиці є:

1) визначення МАУ як маркера стану ендотелію та проведення офтальмоскопії з візуалізацією судин очного дна, що надають інформацію щодо ураження дрібних артерій при АГ і стану мікроциркуляції;

2) УЗД судин шії з метою виявлення атеросклеротичних бляшок та обчислення ТКІМ (ТКІМ $>0,9$ мм або візуалізація хоча б однієї атеросклеротичної бляшки), що свідчать про вираженість субклінічного атеросклерозу в артеріях середнього калібру (каротидних, коронарних, церебральних);

3) визначення КПІ АТ ($<0,9$), який дозволяє встановити вираженість субклінічного або клінічно маніфестованого периферичного атеросклерозу – маркера системного атеросклеротичного ураження.

Визначення КПІ є одним з найбільш доступних у загальній лікарській практиці. Алгоритм визначення КПІ включає вимірювання систолічного АТ (САТ) спочатку на одній руці, потім на іншій, надалі – на нижніх кінцівках. Якщо на руках не виявляють асиметрію САТ >10 мм рт. ст., то за показник САТ «на плечі» приймають середнє арифметичне даних на обох руках. В іншому випадку обирається максимальне з двох значень. Щодо рівня САТ «на кісточці», то після вимірювання з кожного боку обирається максимальне значення САТ, отримане на задній гомілковій артерії і артерії тилу стопи. Розраховується КПІ справа і зліва як співвідношення САТ «на кісточці» / САТ «на руці». Враховується мінімальне зі значень КПІ, отриманих для правої і лівої кінцівок.

Верифікація хоча б одного із зазначених маркерів субклінічного ураження артерій свідчить про дуже високий СС-ризик в обстежуваного навіть за відсутності в нього симптомів ССЗ і низького або помірної ризику за SCORE.

Зокрема, поява МАУ при АГ будь-якого ступеня важкості вказує на більш ніж 2-кратне збільшення ризику розвитку ІХС та її ускладнень. МАУ або підвищення співвідношення креатинін/альбумін сечі понад 20 мг/г при АГ є незалежним предиктором виникнення тяжких судинних подій (реєстр і-SEARCH Plus): відносний ризик СС-смерті в гіпертензивних осіб упродовж року зростає більш ніж у 4,5 рази, виникнення ІХС – у 3,3 рази. Збільшення ТКІМ загальної сонної артерії на кожні 0,10 мм також супроводжується зростанням ризику ІМ на 15%, інсульту на 18%. Зниження КПІ $<0,9$ (дослідження ARIC) супроводжується збільшенням ризику розвитку ІХС у 2-3 рази, порушень мозкового кровообігу – у 4-5 разів, смерті – більш ніж удвічі. Нещодавно опублікований метааналіз 14 великих досліджень дозволив експертам Американської медичної асоціації дійти

висновку, що визначення КПІ істотно збільшує точність прогнозу СС-ризiku в осіб без ССЗ. КПІ обернено пов'язаний з ризиком ССЗ, а також є предиктором розвитку стенокардії, ІМ, застійної СН, інсульту, операції АКШ чи каротидної ендартеректомії.

Відповідно до оновлених європейських рекомендацій з профілактики ССЗ вимірювання КПІ, а також ТКІМ і/або скринінг атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях повинні проводитись у всіх асимптомних дорослих з помірним кардіоваскулярним ризиком (рекомендація Па; В), насамперед з АГ, з метою ранньої верифікації у них високого ризику.

Особи, які потребують оцінки СС-ризiku

Скринінг факторів ризику, включно з ліпідним профілем, та оцінку СС-ризiku необхідно проводити:

- в усіх чоловіків віком ≥ 40 років та жінок ≥ 50 років (або після настання менопаузи) незалежно від наявності/відсутності симптомів і ФР;
- в осіб з ≥ 1 ФР (АГ (!), ДЛ (!), куріння тощо);
- якщо особа висловила бажання оцінити свій СС-ризик;
- в осіб зі спадковою схильністю до раннього розвитку ССЗ або спадковою гіперліпідемією;
- у разі підозри на ССЗ;
- в осіб із синдромом обструктивного апное сну й еректильною дисфункцією;
- в соціально незахищених осіб незалежно від інших ФР (вважається, що вони знаходяться в групі підвищеного СС-ризiku).

В оновлених настановах ESC з лікування ДЛ (ESC/EAS, 2011) та в клінічних рекомендаціях з лікування АГ (ESH/ESC, 2013) пропонується використовувати ті самі підходи до визначення СС-ризiku в пацієнтів з ДЛ та АГ, що й в рекомендаціях з профілактики ESC 2012 року, включно зі шкалою SCORE.

У настановах ESH/ESC з лікування АГ 2003 р. і 2007 р. стратифікація СС-ризiku хворих на АГ (АТ $\geq 140/90$) відбувалася виключно за наявністю у них ФР; безсимптомних уражень органів-мішеней; ЦД, ССЗ або ХХН (критерії високого / дуже високого СС-ризiku). Для уніфікації підходів до стратифікації СС-ризiku в усіх категоріях хворих, у т.ч. у пацієнтів з АГ, оновленими клінічними рекомендаціями з лікування АГ (ESH/ESC, 2013), як і з лікування ДЛ (ESC/EAS, 2011), рекомендовано також використовувати визначення сукупного СС-ризiku за шкалою SCORE.

На індивідуальному рівні стратифікація СС-ризiku в осіб без симптомів ССЗ дозволяє:

- встановити індивідуальний СС-ризик, ґрунтуючись на концепції «ризик – вік» (наприклад, 40-річний чоловік-курець з ФР може мати такий же СС-ризик, як 60-літній чоловік без ФР);
- сформувати мотивацію пацієнта і його відповідальність щодо збереження власного здоров'я;
- визначити індивідуальний план зниження СС-ризiku, чіткі цілі і терміни профілактичних втручань.

На суспільному рівні це дає можливість виділяти три різні стратегії сучасної кардіоваскулярної профілактики: первинну профілактику для осіб низького ризику (з метою запобігання виникнення ФР), первинну профілактику для осіб високого ризику (з метою впливу на ФР та запобігання виникнення ССЗ) і вторинну профілактику (з метою запобігання виникнення ускладнень ССЗ). Усі вони однаково актуальні для України.

II етап: визначення індивідуальних цілей профілактики ССЗ

Наступним кроком після встановлення ступеня СС-ризiku є визначення індивідуальних цілей активного профілактичного втручання для ефективного зниження цього ризику. Основною вимогою є персоналізація рекомендацій щодо корекції кожного наявного у пацієнта ФР. При такому підході навіть у тому випадку, коли адекватна корекція (тобто досягнення цільових рівнів відповідних показників) неможлива, вплив на інші ФР (наприклад, припинення куріння, успішна антигіпертензивна терапія та ін.) сприяє істотному зниженню ризику і, відповідно, зменшенню ймовірності фатальних СС-ускладнень у найближчі 10 років. Осіб з низьким рівнем ризику необхідно орієнтувати на підтримання останнього на такому рівні.

Клінічні пріоритети СС-профілактики

Заходи із СС-профілактики насамперед показані хворим на ССЗ та іншим категоріям осіб високого / дуже високого ризику розвитку ССЗ. Далі наведено узагальнені ключові цілі СС-профілактики.

Ключові цілі профілактики ССЗ

1. Повна відмова від куріння.
2. Здорове харчування.
3. Регулярні фізичні навантаження (щодня ≥ 30 хв звичайної ходьби або 30 хв будь-якої помірної активності).
4. Індекс маси тіла (ІМТ) <25 кг/м².
5. Окружність талії (ОТ) <94 см (для чоловіків), <80 см (для жінок).
6. АТ $<140/90$ мм рт. ст.
7. Цільовий рівень ХС ЛПНЩ залежить від СС-ризiku:
 - дуже високий ризик – ХС ЛПНЩ $<1,8$ ммоль/л (70 мг/дл);
 - високий ризик – ХС ЛПНЩ $<2,5$ ммоль/л (100 мг/дл)
 - помірний ризик – ХС ЛПНЩ <3 ммоль/л (115 мг/дл).

8. Глюкоза крові <6 ммоль/л (110 мг/дл); при ЦД глюкоза крові <7 ммоль/л, $HbA_{1c} <6,5\%$.

Лікар разом з пацієнтом на основі результатів індивідуальної стратифікації СС-ризiku та визначених цілей профілактики складають відповідний план зниження СС-ризiku. У європейських рекомендаціях з профілактики ССЗ (ESC, 2012) наголошується на необхідності ефективної взаємодії лікаря і пацієнта на шляху до оптимізації процесу оздоровлення способу життя, для чого пропонуються 10 стратегічних кроків:

- створити т. зв. лікувальний союз на основі взаємної симпатії між лікарем і пацієнтом;
- консультувати всіх пацієнтів і членів їх сімей з ФР або ССЗ;
- допомогти пацієнту у свідомити тісний взаємозв'язок між способом життя і станом здоров'я;
- з'ясувати існування бар'єрів чи моделей поведінки, здатних вплинути на зміну способу життя;
- досягти самостійного вибору пацієнтом розуміння необхідності модифікації способу життя;
- залучити пацієнта до активного самовиявлення факторів ризику ССЗ;
- використовувати комбінацію різних впливів на стимулювання пацієнта до зміни способу життя;
- скласти індивідуальний план для досягнення цілей зміни способу життя;
- за необхідності залучити інших спеціалістів і медичний персонал (психотерапевта, дієтолога, медсестер тощо);
- моніторувати процес зміни способу життя на постійній основі.

III етап: вибір методів немедикаментозних і фармакологічних втручань

Наступний крок – складання комплексу немедикаментозних і медикаментозних втручань згідно з індивідуальним спектром ФР, встановленою категорією ризику і визначеними цілями. Найважливішою складовою первинної і вторинної профілактики атеросклерозу та його

ускладненнь є модифікація способу життя, яка включає відмову від куріння, боротьбу з надлишковою масою тіла (особливо при центральному типі ожиріння), достатню фізичну активність, раціональне харчування.

Рекомендації щодо модифікації способу життя і фармакотерапії з метою зниження кардіоваскулярного ризику

1. Рекомендації щодо куріння. Будь-який вид куріння (активне чи пасивне) є сильним і незалежним ФР ССЗ, тому всі курці мають отримати рекомендації щодо припинення куріння. За необхідності їм має бути запропонована допомога, в т. ч. фармакологічна. Слід уникати пасивного куріння, оскільки воно також збільшує ризик ССЗ. Необхідно формувати

у дітей, підлітків і молоді розуміння шкідливості куріння.

2. Рекомендації щодо харчування. У таблиці 2 представлені основні складові здорового харчування і принципи дієтотерапії при СС-профілактиці відповідно до європейських рекомендацій.

У пацієнтів з підвищеним рівнем ЗХС і його проатерогенних фракцій, а також в особам із ризиком підвищення зазначених показників оптимізація харчування повинна бути доповнена такими рекомендаціями:

- вживати ≤ 3 яєчні жовтки на тиждень, включно з використаними для приготування їжі;
- обмежити вживання субпродуктів (печінки, нирок), ікри, креветок; усіх видів ковбас, вершкового масла, жирних сортів молочних продуктів;

• смаження їжі на тваринних жирах слід замінити відварюванням, тушкуванням, приготуванням на пару, в духовці; перед приготуванням необхідно зрізати видимий жир зі шматків м'яса та шкіру з птиці;

• віддавати перевагу рибним стравам, овочам і фруктам;

• готувати на рослинних оліях.

Експертами NCEP (National Cholesterol Education Program, 1993) та АНА (American Heart Association 1997) розроблено принципи антиатеросклеротичної дієти з метою профілактики та лікування атеросклерозу. Головною метою дієтотерапії є зниження вживання насичених жирів, рівня ЗХС і загальної калорійності раціону. Існує два типи антиатеросклеротичної дієти (табл. 3).

Рекомендована дієта є стандартною при лікуванні будь-яких типів гіперліпідемій, призводить до зниження рівнів як ЗХС, так і тригліцеридів плазми крові. Водночас вона забезпечує повноцінність харчового раціону щодо надходження білків, вуглеводів, незамінних амінокислот, мікроелементів та вітамінів. Дієта I типу рекомендована пацієнтам з клінічними проявами атеросклерозу, підвищеним СС-ризиком та іншим особам для профілактики ССЗ (табл. 4). Гіпокалорійна дієта II типу рекомендована хворим на ССЗ, пацієнтам з проявами атеросклерозу (табл. 5).

3. Рекомендації щодо вживання алкоголю. Існують докази протекторної дії помірних доз алкоголю щодо розвитку ССЗ. Оптимальним рівнем вживання алкоголю, що асоціюється зі зниженням загальної смертності, вважають приблизно 20 г/день (2 порції) для чоловіків і 10 г/день (1 порція) для жінок.

4. Рекомендації щодо контролю маси тіла. У пацієнтів із ССЗ надмірна маса тіла та ожиріння асоціюються з підвищеним ризиком смерті. З іншого боку, існує J-подібна залежність між значенням ІМТ і смертністю від усіх причин. Загальна смертність найнижча в осіб з ІМТ 20-25 кг/м². Рекомендується контролювати обидва показники маси тіла.

• При ІМТ >25 кг/м² (особливо при ІМТ >30 кг/м²) показано знижувати вагу, оскільки це асоціюється з позитивними ефектами

щодо контролю АТ, ДЛП і зменшує ризик розвитку ССЗ.

• При ОТ 80-88 см у жінок і 94-102 см у чоловіків слід уникати подальшого збільшення маси тіла. Рекомендовано знижувати масу тіла при ОТ >88 см у жінок і >102 см у чоловіків.

5. Рекомендації щодо фізичної активності. Будь-яка фізична активність асоціюється зі зниженням ризику ССЗ.

• Здорові дорослі повинні займатися 2,5-5 год/тиж аеробною фізичною активністю середньої інтенсивності або 1-2,5 год/тиж тренуватись інтенсивно.

• Аеробна фізична активність повинна проводитися в декілька сеансів тривалістю ≥ 10 хв упродовж тижня.

• Пацієнти, які перенесли ІМ, АКШ, стентування, хворі на стабільну стенокардію або СН після консультації з лікарем повинні виконувати аеробні динамічні (не статичні) фізичні навантаження помірно або значної інтенсивності (тривалість сеансу – 30 хв) ≥ 3 р/тиж. Пацієнтам, які ведуть малоактивний спосіб життя, тренувальну програму рекомендовано розпочати з легких фізичних вправ після оцінки можливих ризиків.

6. Рекомендації з корекції психосоціальних факторів. Для усунення впливу психосоціальних ФР рекомендована мультимодальна поведінкова стратегія, що включає освітні програми, фізичне тренування, психологічну терапію. За наявності клінічно значущої депресії, тривоги, ворожості можна розглянути психотерапію та/або відповідну фармакотерапію (ФТ) для корекції афективних симптомів і покращення якості життя.

7. ФТ як обов'язковий компонент первинної і вторинної серцево-судинної профілактики. Немедикаментозна профілактика ССЗ є базовим етапом будь-яких профілактичних заходів. З метою зниження ризику розвитку ССЗ та їхніх ускладнень у хворих високого СС-ризiku з АГ, ДЛ, ЦД, ожирінням, іншими ФР та їх поєднанням як обов'язковий компонент первинної профілактики застосовується ФТ: гіпотензивна (переважно на основі інгібіторів РААС); гіполіпідемічна, насамперед статини, рідше інші ЛЗ; гіпоглікемічна (при ЦД).

Вторинна СС-профілактика передбачає використання ФТ, спрямованої на покращення прогнозу пацієнтів: зниження ризику СС-ускладнень і смерті, та збільшення тривалості життя. Вона включає 3 головні групи ЛЗ, яким притаманна здатність знижувати ризик розвитку СС-ускладнень у пацієнтів з діагностованими ССЗ на ґрунті атеросклерозу приблизно на 20-25%: інгібітори РААС (ІАПФ або сартани); статини; антиагреганти, переважно аспірин (антиагрегантна терапія як первинна профілактика не використовується).

Призначення цих груп ЛЗ як основи ФТ, спрямованої на покращення прогнозу, рекомендоване відповідними міжнародними клінічними настановами пацієнтам зі стабільною ІХС (ESC, 2013); гострим коронарним синдромом (ESC, 2011, 2012); хронічною цереброваскулярною хворобою, після перенесеного інсульту або транзиторної ішемічної атаки; атеросклерозом периферійних артерій та/або інших локалізацій; ХХН (KDIGO, 2012), у т. ч. при поєднанні цих захворювань з АГ та/або ЦД.

IV етап: моніторинг результатів заходів профілактики

Моніторинг і, за потреби, корекція заходів профілактичних втручань є найдовшим етапом ведення пацієнта високого кардіоваскулярного ризику, що включає оцінку динаміки ефективності лікування (досягнення поставлених цілей), контроль можливих побічних реакцій ФТ, корекцію доз ЛЗ, навчання пацієнта з метою підвищення його прихильності до тривалого лікування тощо.

Запорукою зниження СС-захворюваності і смертності в Україні є добре організована і впроваджена в життя кардіоваскулярна профілактика на рівні первинної ланки охорони здоров'я, що вимагає відповідної державної підтримки.

Таблиця 2. Складові здорового харчування та принципи дієтотерапії

Складові здорового харчування	Принципи дієтотерапії
1. Насичені жирні кислоти обмежити до <10% добової калорійності	1. Калорійність добового раціону – 1800-2000 ккал, при ІМТ ≥ 29 кг/м ² – 1200-1800 ккал
2. <5 г солі	2. Прийом їжі – до 18:00
3. 30-45 г харчових волокон (зернові, овочі, фрукти)	3. Харчування дрібними порціями і повільно, 3-4 рази на день
4. 200 г фруктів (2-3 порції*)	4. Голодування – неприйнятний метод лікування ожиріння
5. 200 г овочів (2-3 порції)	
6. Алкоголь обмежити до 20 г/день (2 бокали вина) для чоловіків та 10 г/день (1 бокал вина) для жінок	
7. Риба – не рідше ніж двічі на тиждень, з них 1 раз – жирних сортів	

* 1 порція – 1 яблуко, або 1 банан, або 1 ківі тощо.

Таблиця 3. Основні харчові інгредієнти антиатеросклеротичної дієти*

Харчові інгредієнти	Дієта	
	I типу (при первинній профілактиці)	II типу (при первинній і вторинній профілактиці)
Загальний жир, у т.ч.:	<30%	<30%
Насичені і трансжирні кислоти	8-10%	<7%
Поліненасичені жирні кислоти		7-10%
Мононенасичені жирні кислоти		10-15%
Холестерин	<300 мг/день	<200 мг/день
Вуглеводи	50-60% (у середньому 55%)	
Білки	10-20% (у середньому 15%)	
Загальна калорійність	Достатня для досягнення і підтримання нормальної ваги	

* частка від загальної калорійності раціону

Таблиця 4. Антиатеросклеротична дієта I типу

	Нерекомендовані (слід виключити з раціону)	Помірно рекомендовані (1-2 р/тиж)	Рекомендовані (для регулярного вживання)
Зернові	Здобні булки, пірижки, хліб вищого сорту	Біле борошно, білий хліб, солодкі каші, кекси	Хліб з борошна грубого помелу, пластівці, макаронні вироби з твердих сортів, рис
Молочні продукти	Цільне і згущене молоко, жирні сири ($\geq 30\%$), плавлені сири, жирні кисломолочні продукти	1% молоко, сири середньої жирності (I тип – 1-2 р/тиж, II тип – 1-2 р/міс)	Знежирене або 0,5% молоко (до 2 склянок на день), сири з низьким (20%) вмістом жиру (1 шматок (3 г) в день, незжирений творог, пахта)
Супи	Супи на м'ясному жирному бульйоні	На нежирному м'ясному бульйоні, супи в пакетах	Овочеві, вегетаріанські
Риба	Риба, смажена на насичених жирах, ікра	Риба, смажена на ненасичених жирах	Усі види, в т. ч. жирна (зняти шкіру): тріска, камбала, оселедець, макрель, сардина, тунець, лосось (2-3 р/тиж)
Молюски і ракоподібні	Креветки	Мідії, краби, кальмари, лангусти, омари	Морський гребінець, устриці
М'ясо	Качка, гуска, жирне м'ясо, жирні ковбаси, паштети, шкіра домашньої птиці, субпродукти	Нежирна яловичина, баранина (I тип ≤ 150 г, II тип ≤ 90 г 1-2 р/тиж), теляча і куряча ковбаса без жиру	Індик, курка, телятина, дика птиця, кролик, молода баранина (I тип ≤ 180 г/день, II тип ≤ 90 г 2 р/тиж)
Яйця	Жовтки	I тип – 1 яйце до 2 р/тиж, II тип – жовток виключити	Білок
Жири	Вершкове масло, внутрішнє сало, маргарин, пальмова олія	Олії (соняшникова, кукурудзяна, оливкова, рапсова, м'які маргарини): I тип – до 2-2,5 столових ложок, II тип – до 2-4 чайні ложки	-
Овочі і фрукти	Смажені картопля та інші овочі, картопляні чіпси	Смажена або хрустка картопля, фрукти в сиропі	Свіжі та заморожені, бобові, молода кукурудза, свіжі, сухі, консервовані без цукру фрукти
Готові	Вершкове морозиво, пудинги, сметанні і масляні креми, тістечка, торт, бісквіти, шоколад, цукерки	Тістечка, бісквіти, приготовані на ненасичених жирах, халва, джем, мармелад, пастила – 1 р/міс	Шербет, желе, пудинги на основі нежирного молока, фруктовий салат, фруктові морозиво, цукати
Горіхи	Кокосові горіхи	Арахіс, фісташки, фундук	Волоські, мигдаль, каштан
Напої	Шоколадні, кава з вершками, молочні жиромісні	Алкоголь, солодкі напої	Чай, чорна кава, вода, безалкогольні напої без цукру
Приправи	Соуси, сметанні соуси, майонез	Нежирна приправа до салатів, готовий соевий соус	Перець, гірчиця, спеції, оцтовий соус

Таблиця 5. Гіпокалорійна дієта II типу*

Продукти, вживання яких не обмежене (легка закуска чи під час їди)	Продукти, вживання яких потребує контролю
Овочі (варені або свіжі) – 2 чашки (400 г) на день: артишок, спаржа, цвітна капуста, огірки, морква, зелена квасоля, зелений перець, гриби, кабачок, цибуля, гарбуз, помідори, редис	Бобові (чечевиця, горох, боби, квасоля): $\frac{1}{2}$ чашки 3-4 р/тиж
Овочі зелені листові свіжі – 4 чашки (800 г) на добу: цикорій, селера, крес-салат, цикорій-ендивій, цибуля, салат-латук, шпинат	Відвар чечевиці, гороху, квасолі
Супи: консоме, вегетаріанські супи	Хліб: 1 шматочок грубого помелу або 1 склянка пластівців на сніданок, або $\frac{1}{2}$ склянки макаронів або $\frac{1}{2}$ склянки рису
Продукти для щоденного вживання: 1 чашка знятого молока або $\frac{1}{2}$ чашки нежирного йогурту без цукру або 30 г незжиреного сиру 2 р/день	або 1 невелика відварена (печена) картоплина
Фрукти: 4 шт. середнього розміру (яблуко, персик, груша, апельсин, банан), або 8-15 шт. маленького розміру (полуниця, слива)	Риба, курка, дуже пісне м'ясо, індичка: 100 г/день
Напої: кава або чай зі незжиреним молоком, напої без цукру, мінеральна вода. Аспартам, сахарин	1-2 яйця на тиждень
	Жири: 10 г/день (2-3 чайні ложки) ненасичених рослинних олій (соняшникової, оливкової) або 10 г маргарину
	20% жирності

* продукти можна взаємно замінювати у своїй групі.

ЛИПРИМАР МИРОВОЕ ПРИЗНАНИЕ

изучен в 400 клинических
исследованиях у более
80 000 пациентов¹⁴



СИЛА

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

ДОКАЗАТЕЛЬНОСТЬ

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

УВЕРЕННОСТЬ

ИЗУЧЕННЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ¹²⁻¹³
опыт, которому можно доверять

Литература:

1. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. *Drugs* 2001;61(12):1835-81.
2. Wieszicki AS. Atorvastatin. *Exp Opin Pharmacother* 2001;2(5):819-30.
3. Sever PS, Dahlof B, Poulter N, et al. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre, randomized, controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe C, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
6. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(13):1711-18.
7. P. Amarenco, J. Bogousslavsky, A. Callahan, et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *The New England Journal of Medicine*, 2006; 10:549-559.
8. Koren MJ, Hunninghake DB, on behalf of the ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(9):1772-79.
9. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein J, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
10. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
11. Athyros VG, Papageorgiou A, Mercuris B et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18(4):220-28.
12. Newman CB, Palmer G, Silberschatz H, et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am J Cardiol* 2003;92:670-76.
13. Newman CB, Tsai J, Szarek M, et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol* 2006;97:61-67.
14. CISCRP (Center for Information on Clinical Research Participation): <http://www.ciscrp.org>. How to Find Clinical Trial Results. Доступно по ссылке http://www.ciscrp.org/patient/medheroes/newsletters/apr09/MH0409_p3.pdf от 12.11.2013

ЛИПРИМАР® (аторвастатин), таблетки по 10 и 20 мг по 30 или 100 таблеток в упаковке; 40 и 80 мг по 30 таблеток в упаковке.
КОРОТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА.

Показания: Пациентам без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, с наличием или отсутствием дислипидемий, но имеющим несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Пациентам с сахарным диабетом 2-го типа без клинически выраженной ИБС, но с факторами риска. Пациентам с клиническими проявлениями коронарных заболеваний. Дополнение к диете для лечения больных с повышенным уровнем общего холестерина, холестерин-липопротеидов низкой плотности, аполипопротеина Б (в том числе у детей 10 – 17 лет), триглицеридов, с целью увеличения холестерин-липопротеидов высокой плотности у больных с первичной гиперхолестеринемией, комбинированной гиперлипидемией, увеличением уровня триглицеридов в сыворотке крови и у больных с первичной дисбеталипопротеидемией в случаях, когда диета не обеспечивает должного эффекта. Для снижения уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП у больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, когда диета и другие немедикаментозные способы не обеспечивают должного эффекта. **Способ применения и дозы:** Во время лечения пациентам необходимо придерживаться стандартной холестерин-снижающей диеты. Препарат назначают в дозе 10-80 мг один раз в сутки в любое время дня независимо от приема пищи. Стартовая и поддерживающая доза должны подбираться индивидуально. Через 2-4 недели после начала терапии необходимо скорректировать дозу в зависимости от уровня липопротеидов в крови пациента. Менять дозу следует с интервалом в 4 недели или больше. **Противопоказания:** гиперчувствительность, болезни печени в активной фазе, повышение уровней сывороточных трансаминаз неизвестной этиологии, беременность, лактация. **Побочное действие:** наиболее часто наблюдались миалгия, диарея, тошнота, повышение уровня ферментов печени, назофарингит, артралгия, боль в конечностях, инфекции мочевыводящих путей. У детей чаще всего встречались инфекционные заболевания. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** при приеме Липримара® с циклоспорином, ниацином, фибратами, эритромицином, азольными антимикотиками, колхицином возрастает риск развития миопатии. Аторвастатин метаболизируется при помощи цитохрома Р 450 3А4. Одновременное применение с ингибиторами цитохрома СYP 3А4 (эритромицин/klarитромицин, ингибиторы протеаз, дилтиазема гидрохлорид, циметидин, итраконазол, грейпфрутовый сок) может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Применение его с индукторами цитохрома Р 450 3А4 (рифампин, эфавиренз) может снизить концентрацию аторвастатина в крови. Аторвастатин может повысить уровни дигоксина, норэтиндрона и этилэстрадиола. Взаимодействий при одновременном приеме с варфарином не выявлено. Следует избегать одновременного применения аторвастатина с циклоспорином, ингибиторами протеаз ВИЧ (тиранавир+ритонавир), с ингибитором протеазы вируса гепатита С (телапревир). С ингибиторами протеаз ВИЧ (лопинавир+ритонавир) применять с осторожностью и в наименьшей дозе. С klarитромицином, итраконазолом, ингибиторами протеаз ВИЧ (саквинавир+ритонавир, дарунавир+ритонавир, фосампренавир, фосампренавир+ритонавир) дозу аторвастатина не превышать 20 мг в сутки. С ингибитором протеазы ВИЧ (нефинавир) и ингибитором протеазы вируса гепатита С (боцепревир) дозу аторвастатина не превышать 40 мг в сутки. **Особенности применения:** До начала и в период лечения необходимо контролировать показатели функции печени. В случае серьезного поражения печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией или желтухой во время лечения препаратом Липримар немедленно прекратить лечение. Применять с осторожностью у пациентов, страдающих алкоголизмом и/или имеющих заболевания печени в анамнезе. Лечение следует прекратить при значительном повышении уровней креатинфосфокиназы (КФК), диагнозе или подозрении на миопатию, или при наличии фактора риска развития почечной недостаточности из-за рабдомиолиза. **Фармакологические свойства:** препараты, снижающие уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. **Условия отпуска:** По рецепту.

Перед применением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Регистрационное свидетельство в Украине: № UA/2377/01/04, UA/2377/01/01, UA/2377/01/02, UA/2377/01/03 от 27.06.2014.



За дополнительной информацией обращайтесь в
Представительство "Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн" в Украине,
03680, г. Киев ул. Амосова, 12, 12-13 этаж.
Тел. (044) 291-60-50.



Липримар®

Аторвастатин кальций

Сила. Доказательство. Уверенность

31 октября в г. Киеве в «Институте сердца МЗ Украины» состоялась научно-практическая конференция «Атеросклероз и новые европейские рекомендации по реваскуляризации миокарда», в ходе которой были рассмотрены рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (ESC/EACTS) 2014 года.

Ведение больных после реваскуляризации миокарда: фокус на статины и антагонисты альдостерона



Доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького Андрей Эдуардович Багрий представил обзор результатов недавних исследований с использованием статинов в различных популяциях пациентов и рассмотрел роль гиполипидемической терапии в лечении больных, подвергающихся реваскуляризации миокарда.

Исключительно высокая востребованность статинов в настоящее время обусловлена распространенностью гиперхолестеринемии в мировой популяции, что подтверждается результатами всех исследований в этой области. Так, по данным регистров США, приблизительно у каждой второй жительницы этой страны имеется повышенный уровень холестерина (ХС): у женщин в возрасте 20-30 лет гиперхолестеринемия обнаруживается в 22% случаев, а у 50-летних пациенток частота ее выявления достигает 62%.

С учетом этого особенно интересными представляются результаты исследования BELLES (2014), в котором показано, что применение высоких доз статинов (использовался оригинальный аторвастатин) способствует уменьшению объема эпикардиальной жировой ткани и постменопаузальных женщин с гиперлипидемией. Данный эффект статина не зависел от его влияния на уровень липидов и, очевидно, был связан с его плеiotропными эффектами.

В 2014 г. обобщены результаты исследования лечения статинами пациентов с тяжелым атеросклерозом периферических артерий, в котором применение этих препаратов способствовало снижению риска развития крупных кардиоваскулярных событий, летального исхода и ампутации конечности на 50% (G. Westin et al., 2014).

Таким образом, новые данные, которые мы сегодня получаем, дополняют и укрепляют уже имеющуюся мощную доказательную базу статинов, являющуюся основой их все более широкого использования в клинической практике.

Сегодня доза статинов, а часто и выбор препарата определяются уровнем кардиоваскулярного риска. Так, высокие дозы (аторвастатин 40-80 мг/сут), которые обеспечивают снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в среднем на $\geq 50\%$, применяются у больных с манифестным сердечно-сосудистым заболеванием. Средние дозы (аторвастатин 20 мг/сут) уменьшают уровень ХС ЛПНП на 30-50%, их, как правило, назначают при умеренном риске. При высоком и очень высоком кардиоваскулярном риске целесообразно использовать статины с наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом, на это, в частности, указывается и в новых американских рекомендациях по проведению гиполипидемической терапии у взрослых. Эта уставка в полной мере относится и к пациентам с острым инфарктом миокарда (ОИМ), в том числе подвергающимся процедуре реваскуляризации.

S.-J. Park и соавт. (2012) показали, что мощный статин, длительно назначаемый в высокой дозе, предупреждает формирование неоатеросклероза, вызывающего позднюю дисфункцию стента. I. Segepian и соавт (2014) сделали вывод, что высокие дозы мощного статина при ОИМ не только стабилизируют атеросклеротическую бляшку и улучшают кардиоваскулярный прогноз, но также, возможно, тормозят постинфарктное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) сердца вне зависимости от проведения реваскуляризации. В метаанализе D. Winchester и соавт. (2010) изучали эффекты статинов, назначаемых в высоких дозах перед проведением чрескожного вмешательства (ЧКВ). Установлено, что эти препараты снижают частоту развития ОИМ после вмешательства на 43% ($p=0,0001$), а общую смертность на 33% ($p=0,001$). Кроме того, на 46% ($p=0,0001$) уменьшается частота перипроцедурной фибрилляции предсердий (ФП).

Авторы исследования, выполненного в рамках программы CART и посвященного сравнению эффективности/безопасности покрытых и непокрытых стентов, подчеркивают, что обязательным условием клинического успеха коронарной реваскуляризации является длительный прием высоких доз статинов (V. Aggarwal et al., 2014).

Очевидно, прием высоких доз статинов обоснован у подавляющего большинства пациентов с ОИМ, что и отражено в руководстве ESC (2012) по ведению больных ОИМ с элевацией сегмента ST (STEMI). Европейские эксперты рекомендуют независимо от исходного уровня ХС начинать или продолжать прием высоких доз статина у всех пациентов со STEMI, поступивших в стационар, если у них отсутствуют противопоказания или непереносимость этих препаратов в анамнезе (I, A). Также подчеркивается, что наиболее основательная база доказательств накоплена для аторвастатина, применяемого в дозе 80 мг/сут. Использование более низких доз статинов оправдано у пациентов пожилого возраста, у лиц с поражением печени и почек, а также у отмечавших в прошлом неблагоприятные эффекты при приеме статинов.

Аторвастатин (Липримар) имеет весьма внушительную доказательную базу, которая охватывает большой спектр различных заболеваний, включая артериальную гипертензию, острые и хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), перенесенные ишемические инсульты и транзиторные ишемические атаки, аневризму брюшной аорты, атеросклероз артерий (периферических, почечных, сонных), сахарный диабет (СД), хроническую болезнь почек. Следует подчеркнуть, что для Липримара доказана способность улучшать прогноз пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

В рандомизированном клиническом исследовании PROVE IT-TIMI 22 показано, что назначение этого препарата в дозе 80 мг/сут привело к снижению риска смерти, нефатального ОИМ и ургентной реваскуляризации на 33% уже на 30-й день от начала ОКС. При этом эффективность аторвастатина сравнивали не с плацебо, а с другим статином — правастатином. Необходимо отметить, что половина пациентов, которые вошли в исследование PROVE IT-TIMI 22, подверглись первичному ЧКВ. У этих пациентов терапия аторвастатином улучшала прогноз даже более отчетливо, чем у больных, которым коронарную реваскуляризацию не выполняли. В рекомендациях Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA, 2013), в основе которых лежат результаты исследований PROVE-IT и MIRACL, отмечено, что аторвастатин, назначаемый в высоких дозах,

снижает риск смерти и ишемических осложнений у пациентов с ОИМ.

В последние годы большое внимание уделяется изучению быстрых (острых) эффектов статинов, в частности аторвастатина, при использовании у пациентов, подвергающихся реваскуляризации миокарда. С этой целью в исследовании U. Laufs и соавт. (2012) больным до и после реваскуляризации либо кардиохирургического вмешательства назначали аторвастатин (Липримар) в максимальной дозе и анализировали изменения в крови (забор осуществляли из ушка правого предсердия) уровней сильных окислителей — супероксида и пероксинитрита, которые способны вызвать повреждения клеточных структур. Оказалось, что аторвастатин обладает комплексом быстрых положительных эффектов: практически сразу же подавляет перекисное окисление и стимулирует синтез оксида азота, что ведет к снижению частоты коронарных осложнений и риска развития ФП. По данным некоторых экспериментальных исследований, время, необходимое для реализации сосудистых эффектов аторвастатина, составляет около 4 ч.

Большое значение для клинической практики имеют данные, которые продемонстрировали, что доза и длительность приема данного статина напрямую влияют на стабильность атеросклеротической бляшки. В частности, это показано в исследовании A. Tawakol и соавт. (2013) с использованием позитронно-эмиссионной томографии, в котором оценивали эффекты аторвастатина в дозах 10 и 80 мг/сут. Очевидно, стабилизирующее влияние аторвастатина на атеросклеротические бляшки обусловлено способностью уменьшать выраженность воспаления, которое является мощным пусковым фактором в развитии ОКС.

Целесообразность назначения высоких доз аторвастатина пациентам с ОИМ, подвергающимся стентированию, продемонстрирована также в исследованиях ARMYDA-RECAPTURE, ARMYDA-ACS и др. В частности, доказано, что интенсивная терапия аторвастатином способствует снижению частоты развития серьезных кардиоваскулярных осложнений в первые 30 дней после процедуры. Кроме того, показано, что назначение высокой дозы аторвастатина непосредственно перед первичным ЧКВ значительно улучшает сердечно-сосудистый прогноз пациентов по сравнению с таковым при применении стандартной дозы.

S.-H. Jo и соавт. (2012) обнаружили еще один достаточно неожиданный эффект применения высоких доз аторвастатина (Липримара) у больных, которым выполняли

Продолжение на стр. 40.

ИНСПРА®(эплеренон) таблетки, покрытые оболочкой, по 25 и 50 мг эплеренона, по 30 таблеток в упаковке

Краткая инструкция для медицинского применения препарата

Показания к применению: Дополнение к стандартному лечению с применением бета-блокаторов с целью снижения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у стабильных пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$) и клиническими проявлениями сердечной недостаточности после недавно перенесенного инфаркта миокарда. Дополнение к стандартной оптимальной терапии с целью снижения риска заболеваемости и смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у взрослых пациентов с сердечной недостаточностью II класса (хронической) по классификации NYHA и дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $< 30\%$).

Способ применения и дозы: Сердечная недостаточность после перенесенного инфаркта миокарда. Рекомендованная поддерживающая доза Инспры® составляет 50 мг 1 раз в сутки. Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем доза подлежит титрованию до достижения необходимой дозы 50 мг один раз в сутки течение 4 недель. Лечение эплереноном обычно необходимо начинать через 3-14 дней после острого инфаркта миокарда. Пациенты с сердечной недостаточностью II класса (хронической) по классификации NYHA. Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в день и постепенно увеличивать до целевой дозы 50 мг 1 раз в день, желательное достижение этого уровня дозы за 4 недели.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к эплеренону или какому-либо компоненту препарата, уровень калия в сыворотке крови > 5 ммоль/л на начало лечения, почечная недостаточность тяжелой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 кв. м), тяжелая печеночная недостаточность, лечение калийсберегающими мочегонными, калийсодержащими добавками или мощными ингибиторами СYP3A4, одновременное применение эплеренона в тройной комбинации вместе с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина.

Побочное действие: Инфекция, головокружение, потеря сознания, инфаркт миокарда, гипотония, кашель, диарея, тошнота, запор, зуд кожи, высыпания на коже, мышечные спазмы, боль в костно-мышечной системе, нарушение функции почек, увеличение мочевины в крови, гиперкалиемия. (Для подробной информации см. полную инструкцию по применению препарата.)

Особенности применения: При применении эплеренона может наблюдаться гиперкалиемия. При применении эплеренона в комбинации с ингибитором АПФ и/или блокатором рецепторов ангиотензина риск гиперкалиемии может увеличиваться. У пациентов с нарушением функции почек нужен регулярный контроль уровня калия. Лечение пациентов с сахарным диабетом 2 типа следует проводить осторожно. Литий, циклоспорин, такролимус не следует назначать во время лечения эплереноном.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Инспру не следует применять вместе с калийсберегающими диуретиками, препаратами, содержащими калий, из-за риска развития гиперкалиемии. Эплеренон не следует применять одновременно в тройной комбинации с ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина.

Фармакологические свойства: Эплеренон относительно селективен в связывании рекомбинантных минералокортикоидных рецепторов человека в сравнении со связыванием рекомбинантных глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных рецепторов. Эплеренон препятствует связыванию альдостерона — ключевого гормона ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который принимает участие в регуляции артериального давления и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Категория отпуска: По рецепту. Регистрационные свидетельства № UA/3752/01/01, UA/3752/01/02 от 09.06.2010. приказ МОЗ №426 от 24.05.2013.

Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине: 03680, г. Киев ул. Амосова, 12. Тел. (044) 291-60-50.

Ведение больных после реваскуляризации миокарда: фокус на статины и антагонисты альдостерона

Продолжение. Начало на стр. 39.

первичное ЧКВ. Аторвастатин в этом исследовании назначали в дозе 10 или 80 мг/сут за 1-2 сут до реваскуляризации. Оказалось, что высокая доза препарата по сравнению с низкой уменьшает частоту контраст-индуцированной нефропатии, особенно у пациентов пожилого возраста и с хронической болезнью почек.

Очередным подтверждением безопасности применения высоких доз аторвастатина стали результаты исследования STOMP (2012), в котором больные в течение 6 мес получали этот препарат в дозе 80 мг/сут. При этом не было отмечено снижения мышечной силы, а мышечные боли возникали только в 11% случаев и у странялись либо существенно ослабевали при уменьшении дозы препарата до 40 мг/сут.

На результатах последних исследований, подтверждающих важную роль статинов в улучшении прогноза пациентов, перенесших процедуру реваскуляризации миокарда, основаны последние рекомендации ESC/EA CTS по реваскуляризации миокарда. В этом руководстве подчеркивается, что целью гиполлипидемической терапии остается достижение поддержания уровня ХС ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л (1, А). Препаратами выбора для гиполлипидемической терапии у пациентов высокого риска являются статины, которые следует принимать в высокой дозе (например, аторвастатин – 40-80 мг/сут).

Таким образом, аторвастатин является жизненно важным лекарственным средством, который необходимо сразу назначать в максимальной дозе (возможно – без титрации) пациентам высокого и очень высокого риска, предварительно разъяснив, что это важное условие снижения риска развития инфаркта миокарда и инсульта. Широкое использование оригинального аторвастатина (Липримар) объясняется наличием убедительной доказательной базы, высоким качеством и авторитетом компании-производителя.

В ходе доклада профессор А.Э. Багрий остановился еще на одном аспекте ведения пациентов после реваскуляризации миокарда – использовании антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР), в частности – эплеренона.

АМР не относятся к числу лекарственных средств, обязательных для пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда. Тем не менее Инспру (эплеренон) как препарат препятствующий ремоделированию миокарда, нередко назначают таким больным.

В масштабном исследовании EPNESUS (2003), в которое были включены более 6000 пациентов с ОИМ и дисфункцией ЛЖ (у 40% выполняли реваскуляризацию), эплеренон (Инспру) уже через 16 мес снижал риск неблагоприятных событий более чем на 20% ($p=0,03$). Положительный эффект препарата возрастал пропорционально длительности его приема пациентами и не зависел от пола, наличия сахарного диабета и проведения реваскуляризации. Важно, что уже спустя 30 сут от начала приема эплеренона риск сердечно-сосудистых событий снижался на 30-60%, в том числе у наиболее тяжелых больных.

В рекомендациях ESC по ведению больных со STEMI (2012) именно эплеренон рассматривается как препарат выбора у пациентов с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $\geq 40\%$, ХСН, СД. Обязательным условием для назначения эплеренона служат уровни сывороточного креатинина < 221 мкмоль/л (у мужчин) / < 177 мкмоль/л (у женщин) и калия $< 5,0$ ммоль/л. Дозу эплеренона титруют от 25 до 50 мг/сут, обязательно мониторируют при этом уровень калия в сыворотке крови.

По данным дополнительного анализа исследования EMPHASIS-HF (2014), у пациентов с ИБС и ХСН, эплеренон снижает риск развития ФП de novo (в том числе после реваскуляризации; таких больных в исследовании было около 19%). Y. Ito и соавт. (2012) доказали, что эплеренон отчетливо улучшает результаты катетерной абляции, выполненной в связи с персистирующей ФП ($n=150$).

Эплеренон эффективен и безопасен также у лиц с высоким риском развития почечной дисфункции/гиперкалиемии; у пожилых пациентов (в возрасте ≥ 75 лет), у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации – СКФ (30-60 мл/мин), СД. По сравнению со спиронолактоном эплеренон имеет более высокое сродство к минералокортикоидным рецепторам, лучше блокирует негеномные эффекты альдостерона и меньше (в 100-1000 раз) взаимодействует с рецепторами прочих стероидных гормонов. Это объясняет существенно лучший профиль безопасности эплеренона.

Применение эплеренона (Инспры) сегодня целесообразно в следующих ситуациях: стабильным пациентам с дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ $\leq 40\%$) и клиническими проявлениями сердечной недостаточности (СН) после недавно перенесенного инфаркта миокарда; а также взрослым пациентам с СН II класса (ХСН) по классификации NYHA и дисфункцией ЛЖ (фракция выброса левого желудочка $\leq 30\%$).

Интенсивная гиполлипидемическая терапия, а также терапия, направленная на предотвращение ремоделирования миокарда, является лишь частью эффективной лечебной стратегии у пациентов, подвергающихся процедуре реваскуляризации. Более подробно о современных направлениях ведения таких больных и новых европейских рекомендациях в этой области читайте в обзоре научно-практической конференции «Атеросклероз и новые европейские рекомендации по реваскуляризации миокарда» в следующем выпуске газеты.

Подготовил **Глеб Данин**

Напечатано при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине. WUKIP0314043

T.H. Nguyen, J.D. Horowitz

Дифференциальная диагностика

В основе кардиомиопатии такоцубо (КМПТ), которую также называют стрессорной КМПТ, апикальным баллонным синдромом, «синдромом разбитого сердца», лежит острое, индуцированное катехоламинами воспаление миокарда, возникающее после тяжелого эмоционального стресса, главным образом у женщин. При этом заболевании почти обязательно формируется острая сегментарная (обычно периапикальная) систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), провоцируемая острым выраженным стрессом.

К настоящему времени проведено когортное исследование, которое включало 136 пациентов. Из них 96% были женщинами, возраст 90% больных превышал 50 лет. В типичных случаях КМПТ имитировала острый инфаркт миокарда (ОИМ): сопровождалась интенсивной острой болью в грудной клетке, одышкой и «инфарктными» признаками на электрокардиограмме (ЭКГ), в частности элевацией сегмента ST в дебюте заболевания. Эхокардиографическое исследование функции ЛЖ, как правило, выявляло периапикальную зону акинеза либо гипокинеза. В ряде работ удалось показать, что движение стенки ЛЖ нормализуется в течение ближайших недель, а симптоматика разрешается через несколько суток. Тем не менее у таких больных могут возникать тяжелые осложнения (разрыв свободной стенки ЛЖ, отек легких, сердечная недостаточность, аритмии сердца, динамическая обструкция выносящего тракта ЛЖ, артериальная гипотензия) и даже смерть (Y. Akashi et al., 2008; S. Sharkey et al., 2010; M. Sato et al., 2006; I. Wittstein et al., 2005).

Исключение ишемии миокарда и верификация выраженного воспаления сердечной мышцы

Доказано, что КМПТ является клиническим следствием миокардиального воспаления, индуцированного «пульс»-воздействием катехоламинов на чувствительную мышцу сердца. Данные, полученные в экспериментальных исследованиях на крысах, свидетельствуют, что основные эффекты катехоламинов опосредованы стимуляцией β_2 -адренорецепторов (H. Paug et al., 2012). По предварительным данным, также имеет значение функциональная связь этих рецепторов с образованием оксида азота (T. Nguyen et al., 2013). Кроме того, нельзя исключить потенциального влияния на миокард энергетического дисбаланса, ассоциированного с активацией провоспалительных процессов и нитроглативным стрессом (J. Horowitz et al., 2011).

В ранних сообщениях констатировалась относительная редкость КМПТ, но четко ее патогенез не описывался. В такой ситуации возникла острая необходимость поиска диагностических критериев, исключающих ишемию миокарда (K. Vybey et al., 2004). Сейчас стало ясным, что теоретически КМПТ может сопутствовать и ишемической болезни

сердца (ИБС). Следовательно, диагноз этой КМПТ должен быть основан на распознавании выраженного воспаления сердечной мышцы. В то же время клиническая дифференциация с ОИМ достаточно трудна. В таблице приведены принципы дифференциальной диагностики КМПТ и ОИМ / ишемии миокарда.

Диагностические критерии клиники Мейо

Специалисты клиники Мейо устанавливают диагноз КМПТ при одновременном наличии следующих 4 критериев (A. Prasad et al., 2008):

- 1) регионарные нарушения движений стенки ЛЖ (преобладающие гипокинез, акинез или дискинез средних либо верхушечных отделов);
- 2) отсутствие обструктивных форм ИБС и острого разрыва бляшки, по данным ангиографии;
- 3) «новые» элевация сегмента S T и/или инверсия зубца T либо умеренное повышение сывороточного уровня сердечного тропонина;
- 4) отсутствие феохромоцитомы и миокардита.

Обновленные критерии (2008) не содержат:

1. **Обоснования того, почему нужно исключать больных с феохромоцитомой** (высвобождение надпочечниками гормонов, вызывающих постоянное либо эпизодическое повышение артериального давления) либо миокардитом в анамнезе (J. Madias, 2014). Кроме того, критерии не учитывают возможности случайного выявления ИБС.

2. Упоминаний о **систематической ошибке отбора при катетеризации** у пациентов с острой болью в грудной клетке, которую расценивали как проявление острого коронарного синдрома (ОКС). В дебюте заболевания у этих больных отмечалась элевация сегмента ST, из-за чего им по неотложным показаниям катетеризировали сердце. Однако позже было установлено, что подъем сегмента S T отмечался лишь в 40% случаев (C. Dib et al., 2009; M. Madhavan et al., 2011).

3. Указаний на **спазм одной или нескольких коронарных артерий** как возможную причину заболевания – расположение зон гипокинеза редко соответствует ходу какой-то одной коронарной артерии.

Очень пожилым, ослабленным пациентам, у которых боль в грудной клетке

Таблица. Дифференциальная диагностика КМПТ и ОИМ / ишемии миокарда

Характерно для КМПТ	Характерно для ОИМ	Может отмечаться при обоих заболеваниях
Желудочковая тахикардия типа <i>torsade de pointes</i>	Повторный ОИМ	Артериальная гипотензия / шок (при ОИМ без зубца Q возникают редко)
Обструкция выносящего тракта ЛЖ	Длительно персистирующая систолическая дисфункция ЛЖ	Повышенный риск пристеночного тромбоза ЛЖ (преимущественно при КМПТ)
Усугубление при введении катехоламинов	-	Боль в грудной клетке
Усугубление при назначении донаторов оксида азота	-	-

кардиомиопатии такоцубо и острого инфаркта миокарда

сохраняется долго, а элевация сегмента ST отсутствует, катетеризацию сердца могут не выполнять, что служит потенциальным источником гиподиагностики.

Все это следует учитывать при разработке корректных диагностических критериев.

Общие замечания

Согласно результатам работ, в которых катетеризацию сердца не выполняли, КМПТ отличается от острой ишемии миокарда / ОИМ двумя особенностями:

1. **Ограниченным высвобождением кардиоспецифических маркеров.** Низкие уровни тропонина и креатинкиназы отмечаются у большинства больных, у которых кардиоваскулярная магнитно-резонансная томография (МРТ) не выявляет признаков перенесенного ранее ОИМ.

2. **Феноменом миокардиального «станнинга».** Отсутствие ОИМ в сочетании с быстрой положительной динамикой регионарной сократимости ЛЖ указывают на возможность обратимого химического повреждения сердечной мышцы, аналогичного миокардиальному «станнингу». Действительно, по данным многочисленных работ, выполненных в последние годы, после остро приступа формируются локальные участки интрамурального воспаления (биопсия (H. Nef et al., 2007) и отека (кардиоваскулярная МРТ (C. Neil et al., 2012).

Дифференциальная диагностика КМПТ и ОИМ без зубца Q

Клинические особенности

1. **Внезапный эмоциональный либо физический стресс.** КМПТ часто провоцируется внезапным эмоциональным или физическим стрессом, который обусловлен индивидуально либо общественно значимыми обстоятельствами. Вероятность развития КМПТ под действием указанных стрессоров пока не установлена. В части случаев не удается выявить влияния того или иного стрессора. Однако в недавнем анамнезе большинства больных (90% из них женщины) прослеживается воздействие по меньшей мере одного стресс-фактора (I. Wittstein, 2008).

2. **Связь с острым ишемическим инсультом.** Известно, что КМПТ осложняется ишемическим или геморрагическим инсультом (T. Abd et al., 2014), но возможен и эмболический инфаркт мозга (Y. Kato et al., 2009).

3. **Симптоматика ОКС.** Субъективные признаки у таких пациентов обычно напоминают жалобы, свойственные ОКС: различной выраженности боль в грудной клетке в покое (у 50-60% пациентов) и/или одышка.

4. **Артериальная гипотензия и шок** — частые осложнения раннего периода.

Механизмы, ответственные за расстройства гемодинамики, вероятно, представляют собой нарушения сократимости ЛЖ, неадекватно высокий прирост частоты сердечного ритма, а иногда и вазодилатацию, опосредованную эффектами мозгового натрийуретического пептида — BNP (C. Chong et al., 2013).

Лабораторная диагностика

Используется ряд лабораторных тестов, результаты которых, однако, не способны четко разграничить КМПТ и ОИМ.

1. **Определение уровня катехоламинов.** Их уровень не отличается от такового при ОКС. Хотя I. Wittstein и соавт. (2005) обнаружили, что у поступающих в стационар больных КМПТ концентрация катехоламинов достоверно выше, чем при ОИМ, в других работах эти данные не подтвердились (M. Madhavan et al., 2009). Несоответствие результатов, возможно, объясняется тем, что забор крови осуществляли в разное время от начала заболевания.

2. **Повышение кардиоспецифических биомаркеров.** У большинства пациентов уровень кардиоспецифических биомаркеров (тропонина, креатинфосфокиназы, ее МВ фракции) слегка повышен (T. Pilgrim, T. Wyss, 2008). В нескольких исследованиях было выявлено значительное увеличение концентрации BNP и N-концевого предшественника BNP — NT-proBNP (T. Nguyen et al., 2011).

ЭКГ-признаки

ЭКГ-изменения индивидуально варьируют, однако могут быть такими же, как и при ОИМ: элевация сегмента S T, инверсия зубца T, патологический зубец Q (M. Gianni et al., 2006). Следовательно, ЭКГ позволяет выявить гетерогенные изменения сегмента ST и зубца T.

По данным систематического обзора, проведенного T. Pilgrim и T. Wyss (2008), подъем сегмента ST регистрируют, особенно в грудных отведениях, у 70% больных. Однако, согласно выводам C. Dib и соавт. (2009), обследовавших 105 пациентов, элевация сегмента S T встречается лишь в 34,2% случаев. Весьма распространенной находкой является инверсия зубца T. Кроме того, часто фиксируется удлинение интервала QT (F. Mahfoud et al., 2009), что может приводить к возникновению желудочковой тахикардии типа «пируэт» (S. Denney et al., 2005; C. Madias et al., 2011).

Неоднократно предпринимались попытки разработать дифференциально-диагностические ЭКГ-критерии КМПТ и переднего ОИМ с подъемом сегмента ST, развившегося вследствие окклюзии левой передней нисходящей артерии.

Оказалось, что элевация сегмента S T и нарастающая инверсия зубца T не позволяют дифференцировать эти заболевания (S. Sharkey et al., 2008). Для КМПТ характерна «анатомическая гетерогенность» изменений сегмента S T и зубца T, что свидетельствует о вовлечении в процесс нескольких бассейнов коронарного кровообращения (рис.).

Эхокардиография

Эхокардиография часто визуализирует апикальный и/или среднежелудочковый акинез/гипокинез в сочетании с базальным гиперкинезом. Это изменяет ЛЖ, придавая его верхушке форму баллона. Примерно у трети больных, помимо прочего, отмечается гипокинез апикальных отделов правого желудочка (K. Singh et al., 2014). Нарушение сократительной функции ЛЖ снижает его фракцию выброса. Довольно часто, хотя и не всегда, формируется умеренная либо тяжелая систолическая/диастолическая дисфункция ЛЖ. В острую фазу миокард акинетических зон истончается. Тем не менее эти зоны отличаются от гиперэхогенных участков фиброза при трансмуральном инфаркте миокарда. Важнее, однако, то, что у больных регистрируют не столько общие, сколько сегментарные нарушения движений стенки ЛЖ. Данные нарушения не соответствуют какому-то определенному сосудистому бассейну и могут быть использованы для дифференциальной диагностики с ОИМ (R. Citro et al., 2011). N. Mansencal и соавт. (2009) для количественной оценки регионарной сократимости ЛЖ использовали спекл-трекинг эхокардиографию. Было установлено существование значительных отличий в напряжении, его частоте и пиковой систолической скорости в острую и хроническую фазы. Кроме того, в острую фазу систолическая дисфункция была циркулярной, а скорости движения базальных, среднежелудочковых и апикальных сегментов оказались одинаковыми. Это отличало КМПТ от обструкции нисходящей ветви левой коронарной артерии.

Катетеризация сердца / коронарная ангиография

Диагноз КМПТ, как правило, устанавливают с помощью инвазивной коронароангиографии. При поступлении в стационар болезнь распознают редко. У большинства пациентов гемодинамически значимый стеноз коронарных артерий отсутствует. Левосторонняя вентрикулография является ценным методом диагностики, позволяющим определить форму ЛЖ. В типичных случаях он напоминает сосуд с закругленным дном и узким горлышком — его использовали в Японии для ловли осьминогов. Примерно у 30% больных гипокинез охватывает средние отделы ЛЖ. Изредка встречается базальный, или «инвертированный», вариант (R. Hurst et al., 2006).

Следует отметить такие гемодинамические особенности острой стадии, как системная артериальная гипотензия или шок (C. Chong et al., 2013) и небольшое повышение давления заклинивания в легочных артериях (отек легких при этом развивается редко) (T. Nguyen et al., 2011). В отдельных случаях можно задокументировать внутрижелудочковый градиент давления и/или тяжелую митральную недостаточность. Так как (согласно подходу

клиники Мейо) этим больным необходимо выполнять катетеризацию сердца, не исключено, что диагностике может мешать систематическая ошибка отбора. С учетом этого к данному методу целесообразно прибегать лишь у пациентов с тяжелым течением заболевания.

Кардиоваскулярная МРТ

Кардиоваскулярная МРТ — высокочувствительный метод, позволяющий оценить функцию сердца и локальные нарушения сократимости ЛЖ. Результаты T2-взвешенной МРТ свидетельствуют о том, что у большинства больных имеется околосердечный отек (A. Rolf et al., 2009). Правда, более тщательное исследование выявляет тотальный отек ЛЖ (C. Neil et al., 2012). При КМПТ МРТ с контрастным усилением, как правило, не обнаруживает феномена отсроченного усиления, однако иногда он все же формируется (из-за увеличения количества внеклеточного матрикса) (A. Rolf et al., 2009). Значительное повышение плазменного уровня BNP/NT-proBNP и положительный тропониновый тест у женщин, которые испытали эмоциональную либо физическую травматизацию и у которых на ЭКГ отмечаются мультizonальные изменения в отсутствие подъема сегмента ST, может указывать на КМПТ. Диагноз подтверждают эхокардиографической или коронароангиографической оценкой регионарной сократимости ЛЖ и последующей констатацией отека миокарда (без его некроза), по данным кардиоваскулярной МРТ с поздним гадолиниевым усилением и T2-взвешенной визуализацией.

Лечение

Общепринятая терапевтическая тактика при КМПТ отсутствует. Обычно применяют такие подходы:

- 1) мониторингирование сердечных аритмий в течение ≥ 2 сут;
- 2) введение антикоагулянтов (гепарина) для снижения риска пристеночного тромбоза;
- 3) исключение катехоламинов;
- 4) исключение органических нитратов, поскольку КМПТ присущ нитрозативный стресс (G. Licari et al., 2013);
- 5) назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, которые, согласно выводам метаанализа K. Singh и соавт. (2014), при длительном приеме уменьшают риск повторных эпизодов.

В то же время остаются открытыми вопросы адекватного лечения шоковых состояний и быстрого восстановления функции ЛЖ.

Выводы

КМПТ — заболевание, требующее проведения дифференциальной диагностики с ОИМ вне зависимости от того, происходит подъем сегмента ST или нет. Важность дифференциального диагноза объясняется различиями в лечебных подходах. Так, при элевации сегмента ST необходима немедленная катетеризация сердца. На практике параллельно этому производят клиническую оценку, устанавливают повышенные уровни BNP /NT-proBNP, регистрируют ЭКГ, выполняют эхокардиографию, а далее с помощью кардиоваскулярной МРТ демонстрируют обширный отек миокарда.

E-Journal of Cardiology Practice. — 2014. — Vol. 13.

Перевод с англ. Глеба Данина

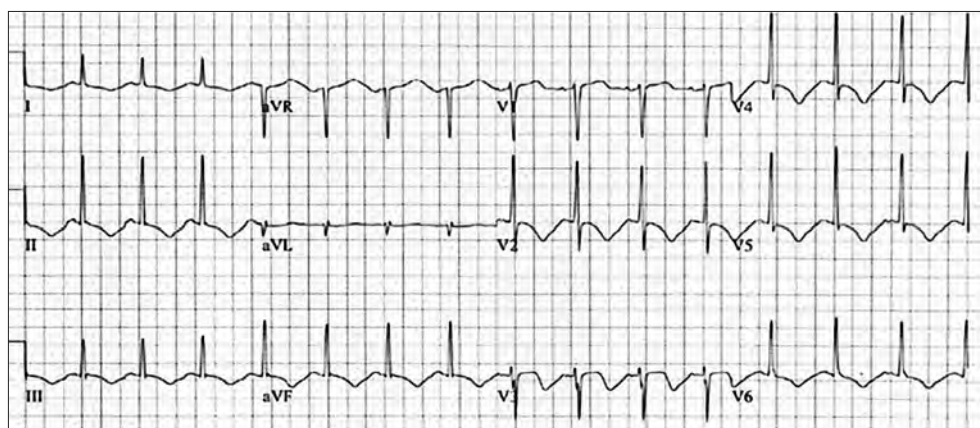


Рис. Типичные ЭКГ-изменения при КМПТ — удлинение интервала QT и мультizonальная инверсия зубца T

А.В. Курята, А.В. Черкасова, И.П. Гармиш, ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

Влияние терапии квинаприлом на уровень артериального давления и протеинурию

С 2002 г. в современной нефрологии используют понятие «хроническая болезнь почек» (ХБП) и классификацию стадий ХБП. Термин ХБП носит собирательный характер, как, например, ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Диагноз ХБП ставится на основании любого из следующих критериев.

1. Повреждение почек имеет место ≥ 3 мес, обнаружено по структурным или функциональным нарушениям почек с или без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и проявляется 1 или более следующих признаков:

- нарушения в анализах крови или мочи;
- нарушения, выявленные при визуализационных исследованиях;
- нарушения, обнаруженные при биопсии почки.

2. СКФ составляет < 60 мл/мин/1,73 м² на протяжении ≥ 3 мес с или без других признаков повреждения почек, приведенных выше.

Классификация ХБП позволяет унифицировать оценку этапов прогрессирования заболевания и помочь врачу общей практики выбрать адекватную тактику при различных этапах нефропатии. Так, на II съезде нефрологов Украины (2005) данная классификация ХБП / хронической почечной недостаточности (ХПН) была утверждена и для нашей страны (табл. 1).

продемонстрировано, что любое повреждение почек, как острое, так и хроническое, в разы повышает риск смерти, в том числе от сердечно-сосудистых причин. В ходе изучения данного вопроса и анализа ряда рандомизированных исследований в медицинскую номенклатуру вошли следующие понятия: «кардиоренальный анемический синдром» (D.S. Silverberg, 2003) и «кардиоренальный континуум» (V.J. Dzau et al., 2005).

Кардиоренальный континуум (КРК) – патофизиологическое состояние, характеризующееся сочетанием кардиальной и ренальной дисфункций, которые взаимоотягивают течение каждой из них. Основной функцией сердца является обеспечение системной гемодинамики, в то время как почки, помимо иных функций, контролируют объем внеклеточной жидкости путем регуляции процессов экскреции и реабсорбции натрия. Нарушение функционирования любого из этих звеньев приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической гиперактивации,

выделены 5 типов КРС. За период, прошедший с 2008 г., завершилось несколько крупных рандомизированных клинических исследований, позволивших оценить эффективность и безопасность антигипертензивных, липидомодифицирующих, диуретических препаратов, а также ультрафильтрации у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и ХБП; разработать новую стратегию и тактику кардиоренальной защиты. Доказано, что достижение оптимального АД позволяет достоверно улучшить прогноз заболевания, не вызывая при этом снижения ренальной перфузии и не ухудшая функции почек. Установлено, что средняя скорость снижения гломерулярной фильтрации при нелеченной АГ может достигать 10-12 мл/мин/год. А значит, даже при исходно ненарушенной функции почек на фоне неконтролируемой АГ в течение нескольких лет может развиться тяжелая почечная недостаточность с переходом в терминальную стадию.

Результаты многочисленных контролируемых исследований показали, что при диабетической и недиабетической ХБП высокие уровни протеинурии ассоциируются с увеличением риска прогрессирования почечных поражений. Пока дискутируемы остаются границы нормы этого показателя (табл. 2).

У пациентов с минимальной протеинурией ($< 1,0$ г/сут) обычно имеет место медленное снижение СКФ (около 3-4 мл/мин/год). Напротив, при значительной протеинурии (> 3 г/сут) наблюдается более быстрое снижение СКФ (примерно 7-14 мл/мин/год). Важная роль протеинурии как независимого фактора прогрессии ХБП была четко продемонстрирована в клиническом исследовании Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Впервые был сделан акцент на таких факторах прогрессирования ХБП, как уровень АД и протеинурия. Было отмечено, что темп снижения СКФ был выше у пациентов с высоким АД и выраженной протеинурией, а замедление



А.В. Курята

протеинурия – важнейший маркер прогрессирования заболевания и развития терминальной почечной недостаточности.

Таким образом, центральное место в первичной диагностике патологии функции почек должна занимать оценка уровня СКФ и степени протеинурии. Не стоит забывать, что для ранних (I-II) стадий ХБП характерно бессимптомное течение. Явные же клинические симптомы, как и патологические изменения в самом органе при его визуализации, как правило, указывают на далеко зашедший процесс. Следовательно, определение экскреции белка с мочой имеет ряд преимуществ, позволяющих оценить прогноз, течение и/или темпы прогрессирования почечной недостаточности на фоне терапии.

Учитывая все вышесказанное, адекватная антигипертензивная терапия как один из этапов нефропротекции может замедлить прогрессирование дисфункции почек и отдалить время наступления ХПН. Помимо снижения АД, большое значение для предупреждения нефросклероза (как первичного, так и вторичного) имеет устранение внутриклубочковой гипертензии. Жесткий контроль уровня АД позволяет существенно уменьшить темпы развития ХПН и отсрочить начало почечной заместительной терапии. Антигипертензивные препараты, способные снижать внутриклубочковую гипертензию, оказывают более значимое нефропротекторное действие, чем те, которые не влияют на внутрипочечную гемодинамику. А уменьшение внутриклубочковой гипертензии, в свою очередь, коррелирует со снижением уровня протеинурии.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) способны уменьшать протеинурию на 35-40% за счет снижения внутриклубочкового давления. Антипротеинурический эффект ингибиторов АПФ в настоящее время не вызывает сомнений также при диабетической и недиабетической нефропатии. Основным механизмом защиты почек при лечении ингибиторами АПФ – уменьшение гидростатического давления в клубочках, обусловленное снижением тонуса эфферентной артериолы. Это предотвращает гиперфильтрацию белка и появление морфологических изменений, обусловленных внутриклубочковой гипертензией. Тонус эфферентной артериолы также уменьшается, хотя и не в такой степени, как эфферентной. Благодаря дилатации приводящих сосудов почечный кровоток не ухудшается, несмотря на снижение системного АД. Наряду с улучшением локальной (почечной) гемодинамики ингибиторы АПФ, по мнению итальянских исследователей P. Ruggenenti и G. Remuzzi (1999), оказывают прямое воздействие на мембрану клубочковых капилляров. Оно заключается в снижении проницаемости мембраны для альбумина и других крупных молекул благодаря уменьшению размеров

Стадия	Характеристика	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Креатинин (ммоль/л)	Рекомендации
ХБП I	ХБП с нормальной или повышенной СКФ	> 90	$< 0,123$	Лечение ХБП
ХБП II	ХБП с ХПН при умеренно сниженной СКФ	60-89	0,123-0,176	Терапия ХБП, нефропротекция
ХБП III	ХБП с ХПН при средне сниженной СКФ	30-59	0,177-0,352	Лечение ХБП, нефропротекция, терапия осложнений
ХБП IV	ХБП с ХПН при выраженном снижении СКФ	15-29	0,353-0,528	Лечение ХБП, нефропротекция, терапия осложнений, подготовка к ТЗП*
ХБП V	ХБП с терминальной ХПН	< 15	$> 0,528$	ТЗП, лечение осложнений

* ТЗП – терапия, замещающая почки (программный гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация).

Предполагают, что в ближайшие 10 лет количество пациентов, нуждающихся в почечной заместительной терапии, возрастет вдвое и составит более 2 млн человек. Так как данная тенденция может создать в ближайшем будущем серьезную проблему, связанную с финансовыми затратами на данную процедуру, даже для стран с высоким уровнем развития медицинской помощи, многие исследования направлены на изучение способов замедления прогрессирования ХБП. Особый акцент делается на контроле артериальной гипертензии (АГ) и протеинурии у пациентов с ХБП, так как сочетание этих заболеваний ассоциируется с прогрессией диабетической и недиабетической ХБП.

Высокое артериальное давление (АД) может быть как причиной, так и следствием ХБП. По данным разных авторов, АГ развивается в 85-100% случаев при ХБП, особенно часто при ХПН.

Вопрос наличия связи между кардиальной и почечной патологиями давно привлекал внимание кардиологов и нефрологов во всем мире. Так, в медицинскую литературу в 1951 г. P. Ledoux впервые ввел понятие «кардиоренальный синдром» (КРС). Было

Показатель и метод оценки	Норма или незначительно повышенная (A1)	Значительно повышенная (A2)	Высокая или очень высокая (A3)
Альбумин в моче			
Суточная экскреция альбумина (мг/сут)	< 30	30-300	300
ОАК* мг/г	< 30	30-300	300
ОАК мг/ммоль	< 3	3-30	30
Общий белок в моче			
Суточная экскреция белка (мг/сут)	< 150	150-500	500
ОБК** мг/г	< 150	150-500	500
ОБК мг/ммоль	< 15	15-50	50

* ОАК – отношение альбумин/креатинин; ** ОБК – отношение белок/креатинин.

развитию эндотелиальной дисфункции и хронического системного воспаления.

Перечисленные патофизиологические изменения замыкают порочный круг, обуславливая прогрессирование дисфункции сердца и почек, ремоделирование миокарда и сосудистой стенки, рост заболеваемости и смертности. В 2008 г. была разработана и принята концепция кардиоренальных взаимодействий,

развития ХБП ассоциировалось с контролем АД и снижением уровня протеинурии. Анализ результатов этого исследования позволил сделать следующие выводы: для пациентов со значениями протеинурии $> 1,0$ г/сут целевым уровнем АД являются значения 125/75 мм рт. ст., при показателях протеинурии до 1 г/сут – 130/80 мм рт. ст. А.Р. Ruggenenti и соавт. пришли к заключению, что именно

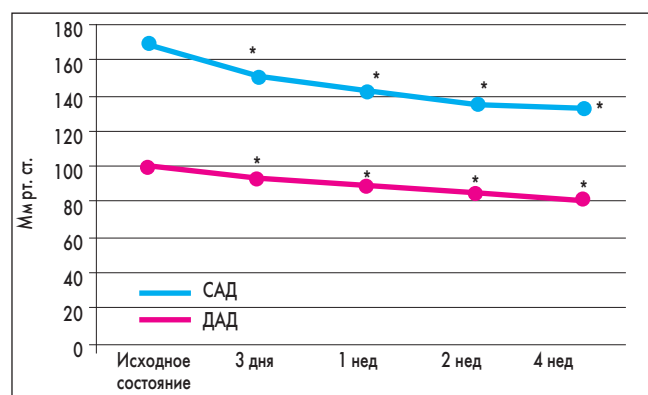


Рис. 1. Изменение показателей САД и ДАД на фоне лечения квинаприлом (* $p < 0,01$)

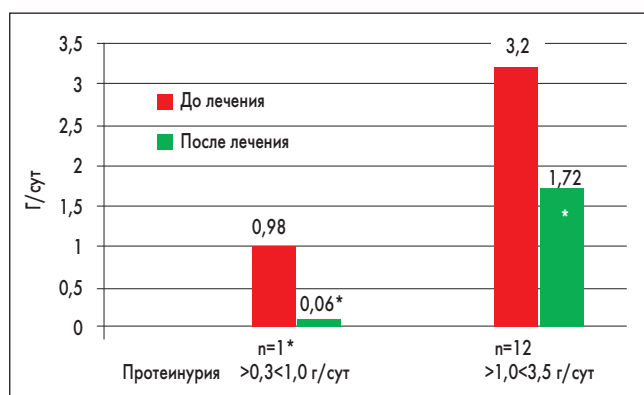


Рис. 2. Снижение протеинурии на фоне терапии квинаприлом (Аккупро) (* $p < 0,01$)

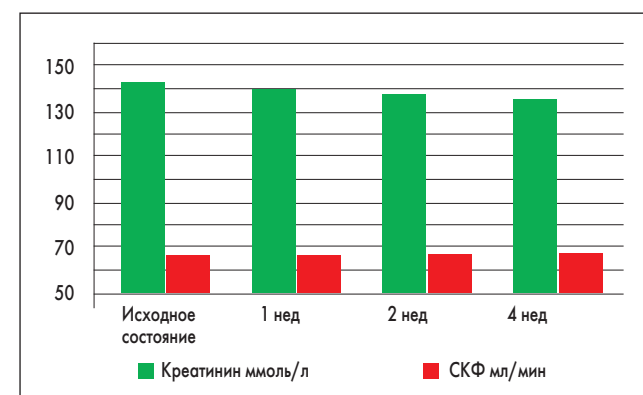


Рис. 3. Динамика влияния квинаприла (Аккупро) на уровень креатинина и СКФ

неселективних пор, існуючих (предположительно) в базальній мембрані. Это способствует улучшению селективной проницаемости мембраны и снижению протеинурии.

В группу ИАПФ входит большое количество препаратов, которые существенно отличаются по фармакокинетическим и фармакодинамическим характеристикам. Хорошо зарекомендовал себя препарат этой группы квинаприл (Аккупро), который был изучен в испытаниях с участием пациентов с АГ с различными сопутствующими заболеваниями. В крупномасштабном исследовании EUREKA с участием 6082 пациентов с плохо контролируемой АГ средней тяжести применение квинаприла в течение 8 нед в дозе 40 мг 1 раз в сутки привело к снижению АД в среднем на 25/15 мм рт. ст. При этом снижение АД не зависело от проводимой до этого терапии. Контроль диастолического АД (ДАД) достигался в 90% случаев, систолического АД (САД) – в 56% случаев, у 54% больных был достигнут контроль как САД, так и ДАД.

Результаты современных исследований с использованием квинаприла (Аккупро) у пациентов продемонстрировали эффективность этого препарата не только в снижении АД, но и в улучшении почечной функции, в том числе у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Так, в исследовании, проведенном L.J. Dominguez и соавт. (1995), квинаприл эффективно уменьшал АД и выраженность микроальбуминурии как в группе больных эссенциальной АГ, так и в группе пациентов с СД. В целом полученные данные свидетельствуют о выраженном нефропротекторном действии квинаприла (Аккупро), связанном со снижением внутриклубочковой гипертензии и проявляющемся повышением СКФ, уменьшением выраженности микроальбуминурии, увеличением натрийуреза, снижением калийуреза, повышением общего диуреза.

Целью нашего исследования была оценка эффективности гипотензивной терапии квинаприла (Аккупро) и его влияние на уровень протеинурии.

Материалы и методы

Обследовано 30 больных с АГ и сопутствующими состояниями (заболевания почек, СД 2 типа). Возраст пациентов составил от 18 до 50 лет (средний возраст – 34,2±2,34 года). Критерии включения в исследование: АД >140/90 мм рт. ст.; протеинурия >300 мг/сут <1,5 г/сут; СКФ >60<90 мл/мин; гемоглобин >110 г/л.

В схему терапии включали квинаприл 10 мг 1 раз в сутки, затем дозу увеличивали до 20-40 мг/сут в 2 приема под контролем АД. При неэффективности лечения в течение 2 нед квинаприл дополнительно комбинировали с гидрохлортиазидом в дозе 12,5-25 мг/сут утром. Срок наблюдения составил 4 нед; критерием эффективности считали достижение значений АД: 130/85 мм рт. ст. при уровне протеинурии <1 г/сут и 125/75 мм рт. ст. при уровне протеинурии >1 г/сут.

В ходе исследования ежедневно контролировали уровень АД и суточную протеинурию, содержание креатинина в сыворотке крови и рассчитывали СКФ по формуле Cockcroft-Gault; в начале и конце наблюдения была проведена ЭКГ, оценена активность аланин- и аспартатминотрансферазы (АЛТ, АСТ), билирубин сыворотки крови и гемоглобин (Hb) крови. Использовали стандартные методы исследования.

Результаты и обсуждение

В исходном состоянии средний уровень САД составил 162,4±5,6 мм рт. ст., ДАД – 102,6±5,5 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 77,7±11 уд/мин. Систолическо-диастолический вариант АГ у становлен у 22 (73,3%) пациентов, диастолический – у 8 (26,7%). В исследование были включены 26 (86,7%) больных с АГ II ст. (АД <180/110 мм рт. ст.) и 4 (13,3%) пациента с АГ I ст. (АД >140/90<160/100 мм рт. ст.).

В конце наблюдения целевой уровень АД был достигнут у 23 (76,6%) пациентов: САД – у 24 (78,3%), ДАД – у 25 (83,3%) больных при средней дозе квинаприла 8,2±2,1 мг/сут. В 54% случаев эффективности терапии была достигнута за счет включения квинаприла в терапию. В ходе исследования зарегистрировано снижение САД на 20,4±3,8 мм рт. ст. (p<0,01), ДАД на 11,6±2,8 мм рт. ст. (p<0,01) при относительном снижении показателя на 12,6 и 11,3% соответственно. Достоверных изменений показателей ЧСС не зарегистрировано. Динамика уровня АД в ходе исследования представлена на рисунке 1.

Достоверное положительное влияние квинаприла на уровень АД зарегистрировано начиная с 3 сут, максимальное влияние выявлено к концу 2-й недели, которое сохранялось до конца наблюдения. На наш взгляд, быстрое наступление антигипертензивного эффекта выгодно отличает квинаприл от других ингибиторов АПФ, обладающих высокой тканевой аффинностью и большой длительностью действия.

Через 4 нед использования квинаприла зарегистрировано достоверное уменьшение протеинурии с 1,3±0,2 до 0,40±0,06 г/сут, что составило 0,88±0,09 г/сут (p<0,01) и 81,5% снижения. Полученные результаты согласуются с литературными данными о достоверном положительном влиянии квинаприла на микроальбуминурию, протеинурию, состояние эндотелиальной функции у пациентов с СД и АГ. Положительное влияние ингибиторов АПФ выявлено у пациентов как в диапазоне 300 мг/сут <1 г/сут, так и при >1 г/сут (рис. 2).

Уменьшение протеинурии ниже порогового уровня 300 мг/сут зарегистрировано у 3 (10%) больных, при уровне <1 г/сут снижение

протеинурии составило 52,1% (p<0,05), при >1 г/сут – 98,8% (p<0,01) соответственно. Увеличение суточной протеинурии через 4 нед не зарегистрировано ни у одного больного. За период наблюдения достоверных изменений со стороны уровня креатинина сыворотки крови и СКФ не выявлено (рис. 3), что, вероятно, обусловлено недостаточным сроком исследования для оценки данных показателей.

Зарегистрирована положительная тенденция снижения содержания креатинина в сыворотке крови с 143,6±3,3 до 135,5±2,6 ммоль/л (p>0,05) и увеличения СКФ с 66,0±1,4 до 68,5±1,6 мл/мин (p>0,05).

Больные отмечали хорошую переносимость препарата: клинически значимых побочных эффектов, требующих отмены препарата, не зарегистрировано, отрицательной динамики со стороны биохимических показателей также не зафиксировано.

Таким образом, квинаприл (Аккупро) продемонстрировал высокую антигипертензивную эффективность и положительное влияние на уровень протеинурии, что свидетельствует о нефропротекторных свойствах препарата

и перспективности использования его у данной категории больных, учитывая двойной путь выведения лекарственного средства.

Выводы

Использование квинаприла (Аккупро) обеспечивает достижение целевого уровня АД у 76,6% пациентов с ХБП II ст. при средней дозе 18,2±2,1 мг/сут на фоне хорошей переносимости и безопасности.

Препарат обладает нефропротекторным эффектом, что выражается в уменьшении уровня суточной протеинурии у всех больных при положительной тенденции со стороны уровня креатинина в сыворотке крови за выбранный срок наблюдения 4 нед. Таким образом, квинаприл (Аккупро) может быть использован как гипотензивное средство у пациентов с заболеваниями почек не только с целью достижения целевых уровней АД, но и для замедления прогрессирования ХБП.

WUKACC0314013

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.



АККУПРО
ИШЕМИЯ МИОКАРДА
КОРОНАРНИЙ ТРОМБОЗ
ІНФАРКТ МІОКАРДА
АРІТМІЇ І ЗНИЖЕННЯ МАСИ СЕРЦЯ
РЕМОДЕЛОВАННЯ
ДИЛЯТАЦІЯ ШЛУНОЧКІВ
ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ
Hornig/Drexler
ТЕРМІНАЛЬНЕ УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ
ХОЛЕСТЕРИН, ГІПЕРТРОФІЯ ЛШ, ДІАБЕТ, ПАЛІННЯ
ФАКТОРИ РИЗИКУ: ГІПЕРТОНІЯ
ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ
TREND BANFF IXC
АТЕРОСКЛЕРОЗ
АККУПРО
ХОЛЕРІДИН
АККУЗИД
ДЛЯ КОНТРОЛЮ НАД АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ
АККУЗИД
Pfizer
За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн" в Україні. 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Бізнес-Центр «Horizon Park», тел. (044) 291-60-50

Клінічний випадок

С.М. Стадник, к.м.н., Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

Мультифокальний атеросклероз: сучасні підходи до лікування

Атеросклероз є системним захворюванням, тому в значній частині випадків ураження не обмежується одним судинним басейном. За даними міжнародного реєстру REACH (2006), приблизно у 20% пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), ішемічною хворобою мозку (ІХМ) та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок (АУАНК) є симптоми атеротромбозу більш ніж в одному судинному басейні, а приблизно у 2% хворих – у всіх 3 басейнах. Якщо враховувати асимптомні ураження, які можуть бути виявлені за допомогою додаткових методів дослідження, то частка мультифокальних уражень, за даними різних авторів, досягає кількох десятків відсотків.



С.М. Стадник

Патогенетичні механізми атеросклеротичного ураження судин різних басейнів однакові, тому подібними є й фактори ризику. У той же час значущість різних предикторів не ідентична. Найважливіший чинник ризику коронарного атеросклерозу – високий рівень холестерину, при інсульті – артеріальна гіпертензія, а при АУАНК – цукровий діабет та паління. Найбільш важливим та модифікованим фактором ризику у сіх трьох судинних захворювань є паління. Крім того, важливо відзначити, що наявність атеросклеротичного ураження одного із судинних басейнів є чинником ризику розвитку ураження іншого басейну. Тому виявлення атеросклеротичного ураження одного із судинних басейнів є вказівкою на необхідність ретельного обстеження інших басейнів.

За наявності атеросклеротичного ураження всіх судинних басейнів захворювання протягом тривалого часу може перебігати асимптомно. Тривалість такого асимптомного перебігу визначається не тільки ступенем стенозуючого ураження, але й можливостями колатерального кровопостачання, яке відрізняється значною індивідуальною варіабельністю. Так, у значній частині випадків навіть у разі повного закриття просвіту артерії може бути відсутня клінічна маніфестація ураження. Тим не менше у клінічній практиці використовується поняття «гемодинамічна значущість атеросклеротичного ураження» насамперед для визначення показань до хірургічної або ендоваскулярної ревазуляризації.

Найскладнішим є вибір тактики лікування у разі множинного атеросклеротичного ураження. Вибір медикаментозної профілактики не викликає великих труднощів. Препаратами вибору для вторинної профілактики є аспірин, клопидогрель, а також їх комбінація. Що стосується первинної профілактики, то використання антитромботичних препаратів є ефективним лише для профілактики інфаркту міокарда в осіб, які мають високий і дуже високий ризик. У цьому випадку, як правило, призначають аспірин. Також використовуються інші лікарські засоби для профілактики гострих судинних розладів (антигіпертензивні, гіполіпідемічні, протидіабетичні та ін.).

Тактика хірургічного лікування завжди підбирається індивідуально і на сьогодні визначається декількома основними принципами.

- Поетапне хірургічне лікування має переваги порівняно з одномоментними операціями. Останні (наприклад, каротидна ендартеректомія плюс аортокоронарне шунтування – АКШ) продемонстрували більш високий ризик розвитку ускладнень і гірші клінічні наслідки. Одномоментні операції рекомендують лише у разі критичного ураження церебральних і коронарних артерій, а також при інтраоракальній локалізації ураження брахіоцефальних артерій.

- Хірургічне лікування слід починати з того басейну, у якому, за даними інструментальних досліджень, є нестабільна клінічна ситуація або більш грубе ураження. Початок лікування з клінічно нестабільного басейну дозволяє уникнути розвитку ускладнень, які можуть стати фатальними (ішемічний інсульт, гострий інфаркт міокарда). Згідно з клінічними рекомендаціями з проведення операцій з АКШ (2004 р.), каротидна ендартеректомія повинна передувати АКШ, якщо у пацієнта є симптомний каротидний стеноз, а також асимптомний одно- або двосторонній стеноз понад 80% просвіту сонної артерії.

- Ендоваскулярна ревазуляризація при мультифокальному ураженні має потенційну перевагу перед хірургічним лікуванням, оскільки є більш безпечною процедурою, а також дозволяє одномоментно виконати ревазуляризацію у декількох судинних басейнах.

- Лікування пацієнтів із мультифокальним атеросклерозом має здійснюватися командою фахівців (кардіохірургів, судинних та ендоваскулярних хірургів, кардіологів, неврологів) із необхідністю спільного обговорення та вироблення тактики терапії, яку доцільно проводити в умовах багатопрофільного стаціонару.

Клінічний випадок

Історія хвороби пацієнта з мультифокальним атеросклерозом з ураженням брахіоцефальних гілок дуги аорти, коронарних артерій, артерій нижніх кінцівок.

Пацієнт, 63 роки, звернувся у клініку зі скаргами на епізодичний головний біль із переважною локалізацією в тім'яно-скроневій ділянці, переважно справа; тупий, ниючий біль у ділянці серця при незначному фізичному навантаженні; тягучий біль у правій нозі, нестійкість ходи.

Анамнез захворювання: вважає себе хворим протягом 5 років, коли після фізичного навантаження з'явився різкий біль у ділянці серця, що віддавав у ліву руку та плече, супроводжувався гострим головним болем у тім'яно-скроневій ділянці справа та нестійкістю ходи, що проявлялось у тому, що пацієнт унаслідок зміщення центру ваги завалювався в ліву сторону. Такі епізоди траплялися 1 раз на місяць та проходили самостійно після припинення фізичного навантаження. Приблизно з того ж часу почав турбувати тягучий біль по передньобоківій поверхні правого стегна при ходінні на значну відстань. З такими скаргами хворий звернувся у міську поліклініку до невропатолога, який уперше діагностував підвищення АТ до 145/120 мм рт.ст. На електрокардіограмі (ЕКГ) – явища перевантаження лівого шлуночка. Антигіпертензивної терапії хворий не отримував, рекомендовано курс вінпоцетину та пірацетаму, обмеження фізичних навантажень, а також виписано направлення на ехоенцефалографію (ЕхоЕГ) і електроренцефалографію (ЕЕГ). На предстваленій виписці: ЕхоЕГ – зміщення серединних структур головного

мозку не виявлено; ЕЕГ – легкі зміни біоелектричної активності загальномоозкового характеру; посилення повільнохвильової активності тета-діапазону над правою гемісферою; зниження порогу збудливості над правою скроневією часткою у вигляді спалахів високоамплітудних бета-хвиль. За підсумками обстеження невропатологом рекомендовано курс лікування фенобарбіталом, ацетазоламідом, калію і магнію аспарагіном, цинаризином, після чого хворий відзначив зменшення частоти та інтенсивності болю голови протягом 2-4 міс. У подальшому проходив подібні курси 2-3 рази на рік, однак інша симптоматика зберігалася та прогресувала. З приводу болю по передньобоківій поверхні правого стегна призначено курс електрофорезу та УВЧ, що не дало ефекту. У подальшому кількість нападів кардіальних та головних болей збільшилася до 3-4 разів на місяць, вони стали більш інтенсивними. Біль у стегні став з'являтися при значно меншому фізичному навантаженні (при ходінні на 100 м). Одного разу, вранці по дорозі на роботу, відчув інтенсивний біль у ділянці серця, що іррадіював під ліву лопатку, супроводжувався нестачею повітря, появою холодного поту, страху смерті. Повернувся додому, де протягом 2 год відлежався, болі в серці зменшилися, набули ниючого характеру. Після чого хворий знову пішов на роботу. Самостійно ніяких препаратів не приймав. На виконаній у поліклініці ЕКГ зміни не виявлено. На наступний день на тлі перманентних болю в ділянці серця звернувся у лікарню; на ЕКГ були виявлені ознаки інфаркту задньої стінки. У лікарні пройшов курс лікування і детальне обстеження. Проведено коронарографію, на якій було виявлено субтотальний стеноз правої коронарної огинаючої артерії та передньої міжшлуночкової артерії.

Анамнез життя: куріння з 11 років по 1-2 пачки в день; алкоголем не зловживав. Батька не знає, мати померла у віці 76 років від інсульту.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості. Свідомість ясна. Хворий правильно орієнтований у просторі, часі і власній особистості. Контактний. Сприйняття не порушене. У вага не ослаблена, здатний довго зосереджуватися на одній справі. Пам'ять збережена. Мислення не порушене. Настрій рівний. Поведінка адекватна. При дослідженні черепно-мозкових нервів, рухової та рефлексорної сфер патологічних змін не виявлено. Порушень чутливості не відзначається. Шкірні покриви тілесного кольору, помірно вологі. Набряків немає. При аускультатії над легеньми дихання везикулярне з жорстким відтінком. Вислуховується грубий систолічний шум над сонними артеріями праворуч і надключичною ділянкою праворуч, пульсація сонних артерій знижена. При аускультатії тони серця аритмічні, приглушені. А Т на правій і лівій руці – 130/70 мм рт.ст. часто! та серцевих скорочень (ЧСС) – 52 уд/хв.

Пульсація на стегнових артеріях збережена з обох боків. На підколінній артерії ослаблена праворуч, ліворуч незмінена; на стопах чітка з обох сторін. Язик вологий, обкладений сірим нальотом. Живіт округлої форми, симетричний. При поверхневій пальпації відзначається помірна болочистість в епігастральній ділянці. Печінка пальпується на 1 см нижче від краю реберної дуги, край печінки м'який, рівний, із гладкою поверхнею, безболісний. Симптом Пастернацького негативний. Сечовипускання вільне, безболісне.

Попередній діагноз: Мультифокальний атеросклероз (брахіоцефального стовбура та нижніх кінцівок). ІХС: стенокардія напруги стабільна, ІІІ функціональний клас (ФК). Постінфарктний (2004 р.) кардіосклероз.

Додаткові методи дослідження: ЕКГ – ритм синусовий. ЧСС – 57 уд/хв. Зміщення ЕВС вліво. Рубцеві зміни міокарда задньобазального відділу лівого шлуночка з поширенням на бокову стінку. Рееструються суправентрикулярні екстрасистолі, часом за типом бігіметії.

ЕхоКГ: КДР лівого шлуночка (ЛШ) – 5,5 см; КСР ЛШ – 3,7 см; КДО ЛШ – 158 мл; КСО ЛШ – 83 мл. Товщина МШП – 1,0 см, екскурсія МШП – 0,9 см. Товщина ЗСЛШ – 1,1 см, екскурсія – 0,75 см. Фракція викиду – 49%. ЛП – 3,9 см. Аорта на рівні синусів Вальсальви – 3,2 см. Зони гіпокінезії задньобазального, середнього задньобоківого, середнього нижнього сегментів ЛШ, ПШ – 2,0 см.

Висновок: атеросклеротичні зміни кореня аорти з ознаками кальцинозу аортального клапана. Діастолічна дисфункція ЛШ І ст.

Ультразвукова доплерографія (УЗДГ): брахіоцефальний стовбур стенозований субтотально (до 75%). Загальна сонна артерія (ЗСА) праворуч – 45% стенозу, кровоток колатеральний. Стеноз біфуркації ЗСА справа з переходом на гирло. Внутрішня сонна артерія (ВСА) – 45%, кровоток колатеральний. Хребетна артерія праворуч стенозована на 50%, кровоток по типу перехідного «стіл-синдрому». Дифузні атеросклеротичні зміни сонних, хребетних, підключичних артерій. Дистальний відділ аорти не розширений, виражені атеросклеротичні зміни клубової артерії праворуч, субтотальний стеноз загальної клубової артерії (ЗКА), зовнішня клубова артерія (ЗвКА) оклюзована. Зліва стеноз ЗКА 40%, ЗвКА дифузно змінена. Загальна стенова артерія (ЗстА) – праворуч стеноз 50%, кровоток колатеральний, зліва до 60%, кровоток магістрально змінений.

ВЕМ: Проба з фізичним навантаженням на ВЕ 50 ВТ 3 хв, 100 ВТ припинена через 1 хв 10 сек через депресію сегмента S T на ЕКГ. У відновлювальний період на ЕКГ – депресія сегмента ST у відведеннях II, III, aVF, V5-V6 (ішемія задньобоківого стінки) на тлі рубцевих змін міокарда ЛШ.

Коронарна ангіографія: збалансований тип кровопостачання серця. Стовбур лівої

коронарної артерії (ЛКА) не змінено, права коронарна артерія (ПКА) без ознак гемодинамічно значущих стенозів, у середньому сегменті ПКА має інтраміокардіальний хід. Діагональна артерія стенозована у проксимальній 1/3 на 80%. Огиначаюча артерія оклюзована після відходження першої гілки тупого краю, постоклюзійні відділи добре заповнюються у середині та в міжсистемних колатералах. ПКА стенозована в середньому сегменті на 85%.

Клінічний діагноз

Основне захворювання: Мультифокальний атеросклероз з ураженням брахіоцефальних гілок дуги аорти, коронарних артерій, артерій нижніх кінцівок. Субтотальний стеноз брахіоцефального стовбура 75%. Хронічна ішемія нижніх кінцівок ІІБ стадії.

Супутні захворювання: ІХС; стабільна стенокардія напруги ІІІ ФК. Постінфарктний (2004 р.) кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба ІІІ стадії І ступеня. Гіпертензивне серце. Ризик 4 (дуже високий).

Обґрунтування діагнозу: Діагноз мультифокального атеросклерозу встановлено на підставі анамнезу та скарг хворого на головні болі в тім'яно-скроневої ділянці праворуч; тупі, ниючі болі в серці при незначному фізичному навантаженні; тягучі болі у правій нозі; нестійкість ходи, які є проявом системного атеросклерозу. Характер цих скарг і анамнестичне їх прогресування з часом, як-то: частіші напади головних болів при фізичних навантаженнях; зменшення відстані, після якої з'являється біль у правій нозі; епізод інфаркту міокарда як прояв ІХС, в етіології якої визначальну роль відіграє атеросклероз вінцевих судин, вказує на

множинне ураження судин артеріального русла різної локалізації. Результати огляду також мають важливий характер: послаблення пульсації на сонних артеріях і підколінній артерії праворуч. Остаточо переконують у правильності цих об'єктивних методів дослідження результати УЗДГ, коронароангіографії, ЕхоКГ про множинні стенози різного ступеня.

Субтотальний стеноз брахіоцефального стовбура розглядається в рамках системного атеросклеротичного ураження. На це вказують анамнез і скарги хворого на головний біль у тім'яно-скроневої ділянці, грубий систолічний шум у правій надключичній ділянці та правих сонних артеріях (атеросклеротичної природи), ступінь звуження дозволила визначити УЗДГ, що встановила 75% стеноз.

Хронічну ішемію нижніх кінцівок діагностовано на підставі скарг хворого на тягучі болі в нозі при незначному фізичному навантаженні, зниження пульсації правої підколінної артерії і даних УЗДГ про значні оклюзії загальної і зовнішньої клубової артерії. ІІ Б стадію встановлено на підставі анамнестичних даних хворого про появу болу у правій нозі після проходження відстані меншої, ніж 100 м, а також при проведенні ВЕМ.

Лікування

Показаннями до оперативного втручання у пацієнта є критичний стеноз брахіоцефального стовбура в 75% з переходом на гирло сонних артерій, який у будь-який час може у складнитися інсультом, а також критичний стеноз правої коронарної артерії в 85% і діагональної артерії у 80% в середніх сегментах, які в будь-який момент можуть призвести до інфаркту та смерті хворого. Пропонується

виконання операції протезування брахіоцефального стовбура штучним алотрансплантатом та одномоментне шунтування від нього венозними а утотрансплантами правої коронарної й діагональної артерій. Проведення лікування хронічної ішемії нижньої кінцівки показано другим етапом.

Абсолютні показання до хірургічного лікування атеросклерозу.

1. Хронічна критична ішемія кінцівки з прохідними артеріями гомілки.
2. Аневризма із загрозою розриву.
3. Гемодинамічно значущий (>60%) стеноз внутрішньої сонної артерії або бляшка, що виразувалась, за наявності симптомів ішемії головного мозку.
4. Емболія, тромбоз або травма судин із декомпенсацією кровообігу в кінцівках.

Інші показання до операції, такі як переміжна кульгавість, що відповідає ІІБ стадії, різко знижує якість життя й не коригується іншими методами лікування, асимптомні стенози сонних артерій >60%, аневризми черевної аорти малих розмірів тощо, вважаються відносними і визначаються загальним станом пацієнта та можливостями лікувального закладу.

Протипоказаннями до оперативного лікування є волога гангрена з септичним станом; наявність тяжких порушень функцій життєво важливих органів, що роблять неможливим хірургічне втручання (наприклад, інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу, серцева недостатність, низький резерв коронарного кровообігу, дихальна, ниркова, печінкова недостатність).

Усі класичні реконструктивні оперативні втручання умовно можна поділити на шунтування, протезування та операції з проведенням ендартеректомії. Ендартеректомія, як правило, виконується хворим

із сегментарними оклюзіями артерій, які не перебільшують у довжину 7-9 см. Відкрита ендартеректомія проводиться у межах артеріотомічної рани і полягає у видаленні зміненої інтими разом із бляшками та пристінковими тромбами. Ендартеректомія може виконуватися напівзакритим способом: облітеруючі маси відшаровують і видаляють за допомогою довгих судинних кілець або інших пристосувань. При значному поширенні оклюзійного процесу та вираженому кальцинозу ендартеректомія є малоефективною. У цих випадках показано шунтування ураженого сегмента з метою відновлення кровотоку в обхід ураженої ділянки. Протезування виконується у пацієнтів, яким потрібна резекція зміненої судинної стінки.

Таким чином, проблема мультифокального атеросклерозу є актуальною та багатогранною і до остаточного її вирішення поки що далеко. Атеросклеротичне ураження артерій різних судинних басейнів поряд з єдиними патогенетичними механізмами розвитку має низку особливостей, що зумовлює відмінність у підходах до лікування та профілактики, а також робить особливо складним відпрацювання тактики терапії при мультифокальному ураженні. Подальша розробка протоколів тромболітичної терапії, розвиток методів тромбоекстракції, подальше вивчення комбінованої антитромботичної терапії, більш широке впровадження ендovasкулярних методів лікування, а також тісний контакт фахівців різного профілю надалі мають значно покращити результати лікування пацієнтів із мультифокальним атеросклерозом.



ПРЕСС-РЕЛИЗ

Новые данные клинического исследования RE-VERSE AD на добровольцах демонстрируют, что специфический для дабигатрана антидот идаруцизумаб* восстанавливает механизм свертывания крови

- Было показано, что идаруцизумаб, которому Управление по контролю над качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) присвоило статус «инновационного», восстанавливает механизм свертывания крови у здоровых добровольцев.
- В отношении антидота НОАК такой эффект у людей был показан впервые.
- Уже началась III фаза глобального исследования RE-VERSE AD™ среди пациентов клиник в 29 странах мира.

г. Ингельхайм, Германия, 19 ноября 2014 г. – Новые данные по изучаемому антидоту идаруцизумабу показывают, что он может способствовать устранению перорального антикоагулянта Прадакса® (дабигатрана этексилата) как на свертываемость крови, так и на образование кровяного сгустка. В рамках исследования на здоровых добровольцах было показано, что применение идаруцизумаба после начального применения Прадаксы восстанавливало системное свертывание крови и позволяло опять образовывать фибрин, который является ключевым компонентом механизма свертывания крови. В отношении антидота нового орального антикоагулянта (НОАК) такой эффект был продемонстрирован впервые. Эти результаты были представлены в ходе научных заседаний Американской кардиологической ассоциации в 2014 г. Антидот еще находится на стадии исследований и пока не разрешен к применению в клинической практике.

«Эти данные впервые показали, что идаруцизумаб способствует устранению опосредованного дабигатраном ингибирования образования фибрина на участке раны, что играет основную роль в механизме свертывания крови, – сказала Джоанна ван Рин (Joanne van Ryn), доктор из Отделения исследований кардиометаболических заболеваний компании «Берингер Ингельхайм». – Результаты этого субанализа подтверждают ранее полученные результаты, которые показали, что идаруцизумаб обеспечивает немедленное, полное и стойкое обратное действие в отношении антикоагулянтного эффекта препарата Прадакса® без ассоциированных прокоагулянтных эффектов».

В рамках данного субисследования на 35 здоровых добровольцах проводилась оценка образования фибрина после небольшой царапины, схожей с порезом бумагой. Измерение показателей выполняли исходно, после применения препарата Прадакса® и после последующего применения идаруцизумаба или плацебо. Полученные результаты показали, что Прадакса® практически полностью ингибировала образование

фибрина в ране и что идаруцизумаб восстанавливал образование фибрина. Идаруцизумаб хорошо переносился и не вызывал каких-либо клинически значимых побочных эффектов.

«С разработкой дабигатранспецифического антидота «Берингер Ингельхайм» продолжает развиваться направление антикоагулянтной терапии и демонстрирует нашу приверженность исследовательской деятельности и делу научных инноваций, – сказал профессор Йорг Крейцер (Jorg Kreuzer), вице-президент направления терапии кардиоваскулярных заболеваний компании. – Специфический антидот Прадакса®, который сейчас разрабатывают ученые компании «Берингер Ингельхайм», даст врачам дополнительную опцию, причем прицельного действия, расширяя уже существующий арсенал лечения в тех клинических ситуациях, когда пациент может получить пользу от немедленного устранения антикоагулянтного эффекта дабигатрана».

В июне 2014 г. FDA присвоило исследуемому специфическому антидоту дабигатрана этексилата статус «инновационного».

С мая 2014 г. уже ведется глобальное исследование среди пациентов RE-VERSE AD™, изучающее действие данного антидота в клинических ситуациях у пациентов, принимающих препарат Прадакса®, у которых наблюдается неконтролируемое кровотечение или которым требуются неотложные манипуляции. Это исследование может охватить пациентов с соответствующими критериями в более чем 35 странах, в список которых недавно вошли и США. Впервые антидот, который разрабатывается для инновационного перорального антикоагулянта, изучается в рамках исследования не на здоровых добровольцах, а на пациентах.

О препарате Прадакса® (дабигатрана этексилат)

Опыт клинического применения препарата Прадакса® (дабигатрана этексилат) составляет свыше 3 млн пациенто-лет по всем зарегистрированным показаниям во всем мире. Прадакса® существует на рынке уже более 6 лет, этот препарат одобрен более чем в 100 странах.

На сегодняшний день одобрены такие показания к применению препарата Прадакса®:

- первичная профилактика венозных тромбозов и осложнений у пациентов, перенесших обширную ортопедическую операцию по замене тазобедренного или коленного сустава;
- профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с одним или более факторов риска, таких как перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака, возраст

≥75 лет, сердечная недостаточность (Нью-Йоркская Ассоциация Кардиологов НАК), класс ≥II; сахарный диабет или артериальная гипертензия;

- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболии (ЛЭ) и профилактика рецидивного ТГВ и ЛЭ у взрослых (данное показание находится в процессе регистрации в Украине).

Препарат Прадакса®, прямой ингибитор тромбина (ПИТ), был первым широко признанным лекарственным средством в ряду прямых оральных антикоагулянтов нового поколения, который был направлен на удовлетворение всеобщей медицинской потребности в профилактике и лечении острых и хронических тромбозов и эмболий. ПИТ обеспечивают мощный антитромботический эффект путем специфического блокирования действия тромбина, основного фермента, отвечающего за образование тромба. В отличие от антагонистов витамина К, которые вариативно действуют через разные факторы свертывания, Прадакса® обеспечивает эффективную, прогнозируемую и воспроизводимую антикоагуляцию с низким потенциалом лекарственного взаимодействия и отсутствием ее взаимодействия с пищей, а также не требует текущего контроля свертываемости или корректировки дозы.

О компании «Берингер Ингельхайм»

- «Берингер Ингельхайм» является одной из 20 ведущих фармацевтических компаний мира. Она работает в различных странах мира, имеет 142 филиала, в которых заняты более 47 400 сотрудников.
- Компания была основана в г. Ингельхайме-на-Рейне (Германия) в 1885 г., где до сих пор находится штаб-квартира корпорации.
- «Берингер Ингельхайм» специализируется на исследовании, разработке, производстве и маркетинге новых препаратов высокой терапевтической ценности для людей и ветеринарной медицины.
- Социальная ответственность является центральным элементом культуры компании «Берингер Ингельхайм». Это включает широкое участие в социальных проектах, таких как инициатива «Больше здоровья», и заботу о сотрудниках. Уважение, обеспечение равных возможностей, совмещение карьеры и личной жизни являются основой плодотворного сотрудничества. Защита окружающей среды и стабильность – это неотъемлемые факторы всех начинаний компании «Берингер Ингельхайм».
- В 2013 г. чистый объем продаж «Берингер Ингельхайм» составил 14,1 млрд евро. Компания направляет 19,5% доходов от продаж на исследовательскую деятельность и развитие.

Дополнительная информация о компании на сайте <http://www.boehringer-ingelheim.ua/>

Список литературы находится в редакции.

*Идаруцизумаб – рекомендованное международное непатентованное наименование (МНН).

Т.М. Соломенчук, д.м.н., професор, І.В. Білава, к.м.н., М.І. Федечко, к.м.н., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького; В.В. Восух, Л.В. Полторак, О.В. Гукевич, О.В. Восух, Н.Д. Гнідь, Г.М. Косован, І.Б. Коломієць, Н.О. Телев'як, У.І. Дуда, клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова

Особливості перебігу та лікування артеріальної гіпертензії в осіб з тривожно-депресивними розладами



Т.М. Соломенчук

Пацієнти з артеріальною гіпертензією (АГ) становлять одну з найбільших груп осіб, які звертаються за медичною допомогою з приводу хронічних неінфекційних захворювань. АГ – одне з найпоширеніших серцево-судинних захворювань та водночас найпотужніший чинник розвитку тяжких кардіоваскулярних ускладнень і смерті. Незважаючи на проведення великих рандомізованих досліджень, накопичений світовий досвід щодо її лікування та постійне оновлення клінічних рекомендацій, проблему ефективного контролю АГ на практиці до цього часу остаточно не вирішено. При цьому виділяють декілька парадоксальних ситуацій, пов'язаних з АГ:

1) АГ легко діагностувати, але значна частка осіб з підвищеним артеріальним тиском (АТ) залишається невиявленою;
2) АГ піддається лікуванню, однак більшість гіпертензивних хворих не отримують терапію;

3) на сьогодні доступний цілий арсенал високоєфективних лікарських засобів (ЛЗ), проте близько 70-75% лікованих пацієнтів не досягають цільових рівнів АТ.

Зокрема, за даними дослідження ВР-CARE (2011), частка осіб, у яких на фоні антигіпертензивної терапії не вдається досягти цільових рівнів АТ (<140/90 мм рт. ст.), у країнах Східної Європи становить лише 27,1%. Водночас в Україні цей показник є ще нижчим – 16,5%.

Неадекватний контроль АГ пов'язують із трьома основними групами причин. Перша – недоліки роботи лікаря (інертність, незнання рекомендацій, відсутність можливості моніторингу призначень тощо). Друга – недостатня прихильність до терапії з боку хворого (відсутність поінформованості щодо принципів лікування, економічний чинник, небажання тощо). Третя – причини, зумовлені особливостями розвитку і прогресування АГ. Йдеться про коморбідні стани, лікування яких негативно позначається на ефективності антигіпертензивної терапії, або додаткові фактори ризику, що потребують відповідної корекції. Велике значення також має індивідуальна гетерогенність патогенетичних механізмів розвитку АГ.

Згідно із сучасними уявленнями патогенез розвитку АГ та її ускладнень пов'язаний насамперед з гіперактивованою ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (РААС) та надмірним утворенням її гормону – ангіотензину II. Останній здатен не лише безпосередньо підвищувати АТ, а й стимулювати надмірний синтез альдостерону, що зумовлює затримку натрію і води, а також нор-адреналіну – медіатора активності симпатичної нервової системи (СНС).

У свою чергу збільшення продукції катехоламінів відіграє вагомий роль у формуванні резистентного до стандартного лікування гіпертензивного синдрому. Як наслідок, збільшується серцевий викид і частота серцевих скорочень, спостерігається вазоконстрикція периферичних і ниркових артерій. У результаті відбувається стимуляція синтезу реніну, що призводить до подальшої активізації РААС. Таким чином, хибне коло взаємопосилена активності двох систем – РААС і СНС – замикається, унаслідок чого

продовжується процес прогресування АГ, прискорення ураження органів-мішеней та розвиток її ускладнень.

Серед чинників, здатних безпосередньо спричинити і підтримувати гіперактивність СНС, найбільше значення мають метаболічний синдром, цукровий діабет, ожиріння, похилий вік, куріння, клімактерій, а також низка психосоціальних факторів ризику, зокрема стрес, пов'язаний з роботою, низький соціальний статус або недостатня соціальна підтримка, поведінка типу А (ворожість, гнів, агресивність), іншими словами – хронічний стрес із формуванням тривожно-депресивних розладів (ТДР).

У наш час спостерігається значна поширеність психоемоційних порушень у суспільстві. Так, тривожні розлади виявляють у 20-25% населення європейських країн, а патологічну, необґрунтовану тривогу – у 30-40% пацієнтів лікарів терапевтичного профілю. Згідно з результатами російського дослідження КООРДИНАТА серед 5038 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) і/або АГ клінічно значущу тривожну (≥11 балів за HADS) і депресивну симптоматику було верифіковано у 30-38% осіб. За даними дослідження КОМПАС, майже половина пацієнтів (від 44,7 до 47,4%), які звертаються до лікарів первинної ланки охорони здоров'я (терапевтів, кардіологів, неврологів), мали прояви тривоги і депресії.

ТДР спостерігаються незалежними факторами ризику розвитку АГ, ІХС, цереброваскулярної хвороби та їх ускладнень. Результати епідеміологічних досліджень свідчать, що у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) ТДР реєструють у декілька разів частіше, ніж у середньому в популяції (20-40 проти 2,5-10%). Найвищі показники поширеності ТДР спостерігаються у хворих із хронічною серцевою недостатністю (61%), пацієнтів після перенесеного інсульту (59%) й інфаркту міокарда (ІМ) (54%), хворих зі стенокардією (55%) та АГ (52%). За даними В.Ю. Приходько і співавт., підвищену тривожність реєструють у трьох із чотирьох хворих на АГ (74%) за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS), у 78% діагностовано субклінічну депресію, у 82% – високу реактивну тривожність.

ТДР найчастіше супроводжують АГ з кризовим перебігом, що ускладнюється розвитком інсульту або ІМ, і є другим після куріння чинником, який зумовлює більш ніж дворазове збільшення ризику смерті при АГ та ІХС. Тривале і надмірне психоемоційне напруження, що виникає в умовах хронічного стресу, відчуття пригніченості й незадоволеності, прогресуюча депресія і тривожність погіршують прогноз і знижують показник виживання хворих із кардіоваскулярною патологією. Зокрема, ТДР збільшують ризик розвитку ускладнень ССЗ в 1,5-2 рази, причому їх ефект є дозозалежним: чим вищий рівень тривоги або депресії, тим більша ймовірність виникнення ІМ чи інсульту. Дослідження INTERHEART (2004) прирівняло ступінь ризику розвитку ІМ при ТДР до такого, що існує при цукровому діабеті чи курінні. Депресія у хворих після перенесеного ІМ зумовлює збільшення ризику смерті у 3-6 разів порівняно з особами без цього стану.

Суттєву роль психоемоційних розладів у збільшенні кардіоваскулярного ризику підтверджують експерти Європейського товариства кардіологів (ESC). У рекомендаціях ESC з кардіоваскулярної профілактики (2012) підкреслюється, що конфлікти і хронічний стрес підвищують серцево-судинний ризик у 2,7-4 рази. Депресія, яка у 70% випадків супроводжується тривожною симптоматикою, зумовлює підвищення ризику кардіоваскулярних ускладнень в 1,9 рази й погіршує виживання у 2,4 рази.

Крім патофізіологічних механізмів погіршення контролю АТ на фоні ТДР, пов'язаних з гіперактивністю СНС, важливу роль відіграють також зміни у поведінці хворого: стан гіподинамії, соціальна дезадаптація, недотримання дієти, куріння, небажання виконувати рекомендації лікаря тощо. У пацієнтів з ТДР спостерігається гірша прихильність до антигіпертензивної терапії і, відповідно, – результати лікування. Унаслідок втрати мотивації до лікування хворі часто не виконують настанови лікаря, що призводить до неадекватного контролю АГ.

Як виявляти осіб із ТДР? Насамперед за характерною симптоматикою. Найчастішими проявами ТДР у пацієнтів з АГ є відчуття неспокою, психологічне напруження і скутість, метушливість та роздратованість, погіршення працездатності і швидка втомлюваність, утруднення засинання та порушення нічного сну. Виділяють також соматичні клінічні прояви ТДР, зокрема серцево-судинні ефекти (прискорення серцебиття, тахікардія, коливання АТ), неврологічні прояви (запаморочення, головний біль, тремор, напруження та посіпування м'язів), гастроінтестинальні стигми (коліки, діарея/закрепи, метеоризм, диспепсія), дихальні ознаки (задишка, «клубок» у горлі).

Для більш об'єктивної ідентифікації осіб з ТДР у загальній лікарській практиці можна використовувати скринінговий метод опитування за шкалою HADS, розробленою A.S. Zigmond і R.P. Snaith. Вона містить по сім запитань, відповіді на які дозволяють верифікувати у хворого стан «тривоги» і/або стан «депресії». Під час інтерпретації результату тестування враховується індивідуальний сумарний показник балів за кожною підшкалою окремо. Виділяють три рівні значень: 0-7 балів – «відносна норма», 8-12 – «субклінічна тривога та/або депресія», понад 12 балів (максимум 21 бал) – «клінічно значуща тривога та/або депресія». Незважаючи на доволі прості методи виявлення ТДР, висновки більшості досліджень свідчать, що у 50-75% пацієнтів такі розлади не діагностуються і не коригуються.

У зв'язку з високою поширеністю серед гіпертензивних хворих ТДР і їх потенційно несприятливою дією на контроль основних показників АТ особливої актуальності набуває комплексна терапія АГ з використанням не тільки гіпотензивних ЛЗ, а й препаратів, здатних усувати чи коригувати симптоми тривоги й депресії. Якщо тяжкі прояви ТДР вимагають призначення транквілізаторів та антидепресантів, то у хворих із помірними й легкими ТДР можна використовувати ЛЗ, створені на основі лікарських

рослин, з огляду на їх структурну близькість до метаболітів організму, збалансовану біологічну активність і низьку токсичність. У загальній лікарській практиці з метою послаблення психосоматичних проявів ТДР, покращення сну та зменшення небажаних нейровегетативних проявів при АГ можуть бути застосовані ЛЗ на основі екстрактів рослин із седативним ефектом: валеріани, пасифлори, пустирника, глоду тощо.

Препарати валеріани містять понад сотню біологічно активних хімічних сполук, серед яких найбільше значення мають валеренова кислота, що забезпечує анксиолітичний, седативний, антидепресантний, спазмолітичний і міорелаксантий ефекти; а також валеранон та валепотріати, здатні чинити седативну і слабку спазмолітичну дію. Щодо корекції легких форм неврозів, порушень сну неорганічного походження та у снуванні симптомів тривоги і стресу екстракт валеріани визнано вагомим альтернативним хіміопрепаратом, зокрема бензодіазепінам та барбітуратам. Окрім протитривожного і снодійного ефектів, препарати валеріани чинять вегетотропну дію, рівномірно впливаючи як на психічні, так і на соматичні симптоми ТДР. М'який снодійний ефект валеріани дозволяє покращувати контроль АТ, коригувати його добовий профіль та зменшувати варіабельність.

Щодо препаратів глоду, то найважливішими їх компонентами є кратегова кислота, біофлавоноїди (кверцетин, катехін), сапоніни та проантоціанідини. Вони мають гіпотензивний, гіпохолестеринемічний та водночас легкий вазотонічний і кардіопротекторний ефекти. В експерименті продемонстровано здатність окремих складових препаратів глоду майже на 80% збільшувати коронарний кровообіг при одночасному зниженні частоти серцевих скорочень. Вазодилаторні та гіпотензивні ефекти глоду пояснюються здатністю деяких флавоноїдів, ціанідинів і тритерпенів пригнічувати активність ангіотензинперетворювального ферменту, а також викликати м'який сечогінний ефект. Помірні седативні й антиоксидантні властивості глоду дозволяють нормалізувати сон та поліпшувати загальний стан хворих, що істотно покращує результати лікування пацієнтів з АГ.

Трава пустирника, до складу якої входять флавоноїди, іридоїди, стероїди, леонорин, глюкокортикоїди та інші біоактивні речовини, чинить спазмолітичну і седативну дію, що у 2-3 рази перевищує аналогічну дію валеріани, а також має м'який гіпотензивний та сечогінний ефекти. Завдяки цьому пустирник зменшує прояви ТДР, здатен сповільнювати серцевий ритм та знижувати АТ (імовірно, діючи на повільні кальцієві канали L! типу), сприяти корекції його варіабельності й добового ритму.

Продовження на стор. 48.



СЕДАФІТОН®

ПІДВИЩУЄ ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ



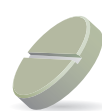
**Заспокоює
нервову систему**



**Нормалізує
артеріальний тиск**



**Стабілізує
роботу серця**



1 таблетка містить:

екстракт валеріани	50 мг
екстракт глоду	30 мг
екстракт пустирника	30 мг



www.fitofarm.ua

Т.М. Соломенчук, д.м.н., професор, І.В. Білава, к.м.н., М.І. Федечко, к.м.н., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького; В.В. Восух, Л.В. Полторак, О.В. Гукевич, О.В. Восух, Н.Д. Гнідь, Г.М. Косован, І.Б. Коломієць, Н.О. Телев'як, У.І. Дуда, клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова

Особливості перебігу та лікування артеріальної гіпертензії в осіб з тривожно-депресивними розладами

Продовження. Початок на стр. 46.

Гіпотезу про те, що застосування в комплексній терапії АГ фітопрепаратів на основі екстрактів валеріани, глоду та пустирника дозволяє не лише зменшувати психосоматичні прояви ТДР у хворих на АГ, а й покращувати контроль більшості параметрів АТ та його добового ритму, було підтверджено під час спеціально спланованого нами дослідження, у якому взяли участь 62 пацієнти з АГ 1-2 ступеня I-II стадії з нетяжкими проявами ТДР (8-12 балів за шкалою HADS). Усі вони отримували регулярну стандартну (переважно комбіновану) антигіпертензивну терапію на основі інгібіторів РААС. На початку і наприкінці дослідження (тобто через 12 тижнів) у всіх хворих проводили тестування за допомогою госпітальної шкали тривоги і депресії HADS, а також добуве моніторування АТ (ДМАТ). Метод ДМАТ дозволяє виявляти і визначати ступінь впливу підвищеної симпатичної активності (в тому числі при ТДР) на різні параметри контролю АТ, а також на ефективність антигіпертензивної фармакотерапії. Мета дослідження полягала у вивченні 12-тижневої динаміки середньодобового, середньоденного, середньонічного систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ) і пульсового АТ (ПАТ); ступеня нічного зниження АТ за добовим індексом (ДІ); динаміки індексу часу (ІЧ) та варіабельності АТ (окремо для нічного й денного періоду) на фоні двох схем лікування: пацієнти першої групи отримували стандартну антигіпертензивну терапію і додатково – комплексний фітопрепарат на основі екстрактів

валеріани, глоду та пу стирника в рекомбінантній дозі, пацієнти другої групи – лише антигіпертензивні ЛЗ.

У результаті встановлено, що на початку дослідження у хворих двох груп рівні тривожності (HADS-T) та депресії (HADS-D) достовірно не відрізнялися і становили відповідно: HADS-T – 9,58±0,31 бала у першій групі та 9,25±0,24 бала у другій групі (p>0,05), HADS-D – 9,03±0,27 бала (перша група) і 8,68±0,35 бала (друга група), p>0,05 (табл. 1).

Аналіз основних показників ДМАТ продемонстрував, що ТДР є вагомим чинником поганого контролю АТ навіть на фоні лікування. На момент початку дослідження включені до нього пацієнти вже отримували гіпотензивну фармакотерапію впродовж не менше 8 тижнів, однак середні рівні АТ за даними ДМАТ в обох групах хворих не досягали рівня цільових значень. Зокрема, середньодобові рівні САТ/ДАТ у першій і другій групі становили відповідно 137,5±6,9/86,9±8,1 (перша група) та 136,3±7,4/85,6±7,8 (друга група) мм рт. ст. (цільовий рівень – 130/80 мм рт. ст.), середньоденні – 142,1±7,3/90,3±6,4 (перша група) і 141,5±8,1/88,9±6,7 (друга група) мм рт. ст. (цільовий рівень – 135/85 мм рт. ст.) та середньонічні – 129,6±5,1/82,1±5,9 (перша група) і 128,4±5,9/81,7±6,3 (друга група) мм рт. ст. (цільовий рівень – 120/70 мм рт. ст.).

Істотно підвищеними у двох групах виявилися і стартові значення ІЧ – показника, що характеризує тривалість підвищення САТ і ДАТ впродовж доби, або так зване «навантаження тиском», що є важливим предиктором виникнення серцево-судинних ускладнень. На початку дослідження ІЧ становив відповідно

34,0±3,6% для САТ і 38,9±4,1% для ДАТ у першій групі та 32,5±4,5 і 36,3±4,8% у другій групі при нормі <25%. Згідно із сучасними критеріями перевищення ІЧ понад 25% у лікованих хворих є показником недостатньо ефективної антигіпертензивної терапії, однією з причин якої є підвищення активності СНС при ТДР (табл. 2).

Вищими, ніж припустимі значення (в середньому на 2-3 мм рт. ст.), виявилися також початкові рівні варіабельності АТ на початку дослідження. У 9 обстежених (28,1%) першої групи та 7 хворих (23,3%) другої групи навіть на фоні лікування залишалася підвищеною вихідна денна й нічна варіабельність САТ (>15 мм рт. ст.) і ДАТ (відповідно >14 і 12 мм рт. ст.), що є характерною ознакою гіперактивності СНС при ТДР. Доведено, що зі зростанням варіабельності АТ впродовж доби істотно підвищується ризик серцево-судинних ускладнень та збільшується інтенсивність ураження органів-мішеней.

Наприкінці дослідження (через 12 тижнів спостереження і лікування за двома різними схемами) повторне тестування, проведене за допомогою госпітальної шкали тривоги і депресії HADS, засвідчило покращення самопочуття та зменшення ступеня вираження ТДР у пацієнтів двох груп. Однак у хворих другої групи спостерігалася лише тенденція до зниження рівня тривожності (HADS-T) на 2,6% (до 9,01±0,31 бала) і депресії (HADS-D) на 1,5% (до 8,55±0,32 бала), тоді як у пацієнтів першої групи констатовано суттєве зниження ступеня вираження ТДР на фоні 12-тижневого додаткового прийому комплексного фітопрепарату. Поряд зі зменшенням відчуття пригніченості, тривожності, неспокою та напруження, нормалізацією настрою і покращенням сну у пацієнтів першої групи зареєстровано достовірне зменшення рівня тривоги (HADS-T) на 27,6% (до 6,94±0,23, p<0,001) і депресії (HADS-D) – на 20,7% (до 7,16±0,17, p<0,001) (табл. 1). Хворі цієї групи також повідомляли про більш спокійну реакцію на різні психотравмуючі ситуації, зниження дратівливості й збудливості, а також зменшення відчуття млявості і втомлюваності.

Аналіз показників ДМАТ через 12 тижнів свідчить про істотне покращення контролю всіх основних параметрів АТ, насамперед серед хворих, які додатково приймали фітопрепарат (перша група). Зокрема, середньодобовий рівень САТ і ДАТ у цій групі знизився на 3,6-5,0% відповідно – до 132,6±6,5 і 82,6±7,2 мм рт. ст., тоді як у другій групі не спостерігалася відчутних змін цих показників (табл. 2). Покращення контролю АТ відбувалося за рахунок зниження як денного САТ і ДАТ (на 3,3 і 4,4% відповідно), так і нічного АТ (на 4,0 і 5,8% відповідно) (табл. 2).

На фоні фітотерапії (перша група) зареєстровано також і більш суттєвий регрес середньодобового, середньоденного і середньонічного ІЧ – приблизно на третину, з досягненням їх рівнів у межах 25,6-28,3%, тобто майже до норми, що свідчило про покращення результату призначеного комплексного антигіпертензивного лікування. Водночас у другій групі подібної позитивної динаміки цих показників не спостерігалася (табл. 2).

Седативний, протитривожний та легкий снодійний ефект фітопрепарату сприяв покращенню добового профілю АТ. Відомо, що порушення сну, яке є одним з найбільш характерних проявів ТДР, може призводити до підвищення середньодобового АТ, насамперед за

рахунок його нічної складової. У таких осіб подовжується період неспання з відповідно вищими рівнями АТ, що супроводжується суттєвим зростанням середньодобового АТ наступного дня, зменшенням ступеня нічного зниження АТ, стабілізації нічної АГ, появою патологічного типу добової кривої АТ, а іноді й рефрактерної АГ. Дослідження останніх років підтвердили, що зниження АТ в нічні години менш ніж на 10% порівняно з денним АТ (non-dipper) вважається потужним незалежним фактором ризику смерті від серцево-судинних захворювань. Збільшення співвідношення ніч/день для САТ і/або ДАТ на кожні 5% асоціюється зі зростанням ризику смерті на 20% навіть у тих випадках, коли середньодобові значення АТ не перевищують рівень 135/80 мм рт. ст. Якщо ДІ (показник, який характеризує ступінь нічного зниження АТ) на початку дослідження суттєво не відрізнявся між групами і становив у першій групі 8,8±2,4% (САТ) і 9,1±2,6% (ДАТ), у другій групі відповідно – 9,3±2,3 і 8,1±2,5%, то через 12 тижнів лікування у хворих першої групи середній ДІ збільшився до 10,4-10,5%, тоді як у другій групі він залишився на початковому рівні. При цьому частка пацієнтів із диспропорційністю циркадного ритму АТ на фоні фітотерапії (перша група) також істотно зменшилася до 12,5%, на відміну від хворих другої групи (табл. 2).

Щодо варіабельності АТ, то включення до комплексу лікування фітотерапії супроводжувалося зниженням її амплітуди у хворих першої групи: добова, денна та нічна варіабельність САТ і ДАТ зменшилися приблизно на 17-19% і наблизилися до припустимих значень. У пацієнтів другої групи динаміка варіабельності виявилася незначною.

Таким чином, додатково застосування фітопрепарату із вмістом екстрактів валеріани і пустирника, що мають помірний гіпотензивний, седативний та снодійний ефект, дозволяє зменшити відчуття тривожності і покращити сон у хворих на АГ з помірними ТДР, покращити контроль основних параметрів добового, денного та нічного САТ і ДАТ, знизити навантаження тиском та його варіабельність, відрегулювати добовий профіль і зменшити частку осіб із диспропорційністю добового ритму АТ.

Висновки

1. Незважаючи на тривалу стандартну гіпотензивну терапію, у хворих на АГ з помірними ТДР переважно не досягається оптимальний контроль основних параметрів АТ: реєструють вищі за цільові середні рівні АТ й ІЧ, надмірну варіабельність АТ і диспропорційність добового ритму з недостатнім нічним зниженням АТ.

2. Застосування фітопрепарату на основі екстрактів валеріани, глоду й пустирника в комплексному лікуванні хворих на АГ з помірними ТДР впродовж 12 тижнів супроводжується достовірним зниженням у них проявів тривоги та депресії за шкалою HADS – відповідно на 27,6 і 20,7%.

3. Фітотерапія також сприяє покращенню контролю середніх рівнів добового, денного й нічного АТ, корекції циркадного ритму АТ та зниженню варіабельності АТ, пов'язаної з проявами ТДР, завдяки її м'якому протитривожному, седативному та снодійному ефекту, а також позитивним кардіо- й ангіопротекторним властивостям.

Список літератури знаходиться в редакції. 3

Таблиця 1. Динаміка середніх балів тривоги (HADS-T) і депресії (HADS-D) у процесі лікування

Шкали	Перша група (n=32)			Друга група (n=30)		
	На початку	Через 12 тиж	Δ (%)	На початку	Через 12 тиж	Δ (%)
HADS-T	9,58±0,31 [7,0; 12,0]	6,94±0,23* [4,0; 9,0]	-27,6	9,25±0,24 [6,0; 12,0]	9,01±0,31 [5,0; 12,0]	-2,6
HADS-D	9,03±0,27 [4,0; 10,0]	7,16±0,17* [3,0; 8,0]	-20,7	8,68±0,35 [4,0; 11,0]	8,55±0,32 [4,0; 10,0]	-1,5

*p<0,01, достовірність різниці між початком і 12-м тижнем лікування.

Таблиця 2. Показники ДМАТ у першій і другій групах пацієнтів на початку дослідження та через 12 тижнів лікування

	Перша група (n=32)			Друга група (n=30)		
	На початку	Через 12 тиж	Δ (%)	На початку	Через 12 тиж	Δ (%)
Середньодобові показники						
САТ, мм рт. ст.	137,5±6,9	132,6±6,5*	- 3,6	136,3±7,4	135,5±7,3	- 0,6
ДАТ, мм рт. ст.	86,9±8,1	82,6±7,2*	- 5,0	85,6±7,8	85,1±6,7	- 0,6
ПАТ, мм рт. ст.	50,2±4,8	48,7±5,4	- 3,2	49,9±5,9	49,5±6,1	- 0,8
ІЧ САТ, %	38,5±6,3	27,5±5,6*	- 28,0	37,1±5,1	35,9±4,9	- 3,2
ІЧ ДАТ, %	38,2±6,1	26,7±4,0*	- 30,1	35,6±4,9	36,1±5,2	1,4
Вар. САТ, мм рт. ст.	17,2±2,6	14,1±2,3*	- 18,0	16,6±2,9	16,5±2,5	- 0,6
Вар. ДАТ, мм рт. ст.	14,8±3,2	12,1±2,0*	- 18,2	13,7±2,1	13,5±1,8	- 1,6
ЧСС за хвилину	77,0±2,4	73,6±3,2*	- 4,4	76,2±2,9	75,9±3,4	- 0,4
Середньоденні показники						
САТ, мм рт. ст.	142,1±7,3	137,4±6,4*	- 3,3	141,5±8,1	140,8±7,9	- 0,5
ДАТ, мм рт. ст.	90,3±6,4	86,3±5,9*	- 4,4	88,9±6,7	89,2±7,2	0,3
ПАТ, мм рт. ст.	51,0±4,1	49,4±3,8	- 3,2	51,4±5,8	50,9±6,3	- 1,0
ІЧ САТ, %	42,3±4,4	28,3±4,1*	- 29,4	41,5±5,9	39,8±5,1	- 4,1
ІЧ ДАТ, %	37,8±3,6	26,7±4,2*	- 29,6	36,7±5,4	37,4±4,5	1,8
Вар. САТ, мм рт. ст.	18,4±2,2	14,8±1,9*	- 19,6	17,3±2,3	18,0±1,9	3,9
Вар. ДАТ, мм рт. ст.	15,5±2,4	12,6±2,0*	- 18,8	14,2±2,2	13,9±2,1	- 2,1
Середньонічні показники						
САТ, мм рт. ст.	129,6±5,1	124,4±7,8*	- 4,0	128,4±5,9	127,6±5,3	- 0,6
ДАТ, мм рт. ст.	82,1±5,9	77,3±6,3*	- 5,8	81,7±6,3	81,0±5,6	- 0,9
ПАТ, мм рт. ст.	47,6±4,7	46,2±5,9	- 3,1	47,1±6,6	46,8±6,3	- 0,6
ІЧ САТ, %	34,0±3,6	25,6±2,5*	- 24,7	32,5±4,5	31,9±4,2	- 1,8
ІЧ ДАТ, %	38,9±4,1	26,8±3,3*	- 31,1	36,3±4,8	36,0±4,1	- 0,8
Вар. САТ, мм рт. ст.	16,5±3,2	13,7±3,1*	- 17,0	15,7±2,7	14,9±2,2	- 5,1
Вар. ДАТ, мм рт. ст.	13,9±2,5	11,5±2,5*	- 17,3	13,1±2,3	12,9±2,9	- 1,5
ДІ						
ДІ САТ, %	8,8±2,4	10,5±1,8*	16,2	9,3±2,3	9,4±1,9	1,1
ДІ ДАТ, %	9,1±2,6	10,4±1,9*	12,5	8,1±2,5	9,2±1,7*	11,9

*p<0,05, достовірність різниці між початком і 12-м тижнем лікування.

А.И. Дядык, д.м.н., профессор, А.Э. Багрий, д.м.н., профессор, С.Р. Зборовский, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Лечение системной красной волчанки: достижения, проблемы

Системная красная волчанка (СКВ) – прототип системного аутоиммунного заболевания, характеризуемого поликлональным аутоантительным ответом. Аутоантитела обуславливают поражение различных органов и систем организма как за счет непосредственного воздействия на мишени (антиэритроцитарные, антитромбоцитарные, антилимфоцитарные и другие аутоантитела), так и опосредованно через формирование иммунных комплексов в циркуляции и депозицию их и/или формирование in situ в различные структуры с активацией каскадных систем, индукцией воспалительного ответа и развитием клинической картины, характеризующейся широким спектром и разнообразными клиническими проявлениями, неоднозначным течением и прогнозом, а также ответом на проводимую терапию.

Эпидемиология

СКВ является одним из наиболее тяжелых и распространенных заболеваний соединительной ткани. Данные о распространенности этой патологии в различных регионах мира довольно широко варьируют: от 12,5 случаев на 100 тыс. населения в Великобритании до 39 и 40 случаев на 100 тыс. населения в Швеции и США соответственно. Представлены убедительные данные о существенном повышении уровня распространенности СКВ за последние десятилетия.

Патогенез

Применительно к задачам настоящей работы мы приведем здесь лишь краткое перечисление классических составляющих патогенеза СКВ, которые важны для последующего рассмотрения основных вопросов лечебной тактики. Оговоримся, что о ряде относительно недавних дополнений к представлениям о патогенезе СКВ, составляющих основу для новых лечебных подходов (как уже одобренных для практического применения, так и находящихся на различных этапах изучения), мы специально упомянем во втором сообщении в разделе «Биологические препараты при СКВ».

В развитии СКВ важное место отводится следующим факторам:

- генетической предрасположенности (более высокая частота заболеваемости у родственников первой степени родства, у лиц негроидной расы в сравнении с европеоидной, у обладателей некоторых гаплотипов системы главного комплекса гистосовместимости – HLA);
- половым гормонам (превалирование заболевания у женщин репродуктивного возраста);
- многообразным иммунным механизмам, среди которых следует выделить:
 - нарушения систем цитокинов, хемокинов и иных сигнальных молекул, определяющих как клеточно-опосредованные, так и гуморальные иммунные реакции;
 - комплекс изменений количества и функций Т-лимфоцитов, а также их субпопуляций (например, дефицит супрессорной функции, способствующий повышению синтеза антител и продукции аутоантител);
 - разноплановые В-клеточные нарушения, обуславливающие генерализованную гиперактивность В-лимфоцитов (увеличение количества созревающих В-клеток, а также повышение скорости пролиферации и активации В-клеток и скорости секреции ими иммуноглобулинов);
 - нарушения процессов, обеспечивающих толерантность к аутоантигенам, что благоприятствует формированию гетерогенного

поликлонального аутоантительного ответа (среди аутоантител наиболее специфичными для СКВ являются антиядерные антитела, а также антитела, направленные против различных ядерных компонентов, включая ДНК, РНК, гистоны и нуклеопротеиновые комплексы).

Прогноз и летальность при СКВ

В последние десятилетия отмечено существенное повышение выживаемости больных данной патологией. В 1940-1960-х гг. СКВ рассматривалась как фатальное заболевание, которое часто заканчивалось летальным исходом в течение нескольких месяцев или лет. В то время 5-летняя выживаемость пациентов с СКВ не превышала 50%. По данным эпидемиологических исследований, опубликованных за последние 15 лет, 5-летняя, 10-летняя и 20-летняя выживаемость больных СКВ, соответственно, составила 96; 89 и 80%.

Повышение выживаемости больных СКВ связывают с рядом факторов: улучшением качества диагностики заболевания (прежде всего ранней); широким применением в клинической практике глюкокортикоидов (ГК) и препаратов цитотоксического действия (ПЦТ Д); дифференцированным подходом к проведению патогенетической терапии и выбору ее особенностей, которые базируются на комплексной оценке клинических, лабораторных и морфологических (если это необходимо и возможно) параметров; внедрением в клиническую практику при тяжелых поражениях почек и других органов, кроветворной и центральной нервной системы (ЦНС) агрессивных режимов, включающих пульс-терапию метилпреднизолоном (МП) и циклофосфаном (в части случаев в комбинации с плазмаферезом); повышением эффективности гемодиализа, перитонеального диализа и трансплантации почек при развитии терминальной стадии почечной недостаточности; своевременной имплантацией усовершенствованных механических и биологических клапанов при выраженной дисфункции клапанного аппарата сердца, обусловленного эндокардитом Либмана-Сакса. Необходимо подчеркнуть, что важное место в снижении летальности больных СКВ отводят строго обоснованному назначению ГК и ПЦТ Д (особенно высоких дозировок), подбору их минимальных дозировок, обеспечивающих оптимальный лечебный эффект при низком уровне побочных эффектов. Кроме того, в последние десятилетия у больных СКВ по показаниям используются новые антибактериальные, антигипертензивные, антиангинальные,

диуретические и гиполипидемические средства.

Уровень летальности больных СКВ значимо зависит от социально-экономического статуса. Низкий социально-экономический уровень населения существенно затрудняет своевременную диагностику заболевания, проведение оптимальной патогенетической и симптоматической терапии, а также не позволяет осуществлять адекватные лечебные мероприятия при тяжелых поражениях жизненно важных органов (например, гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантацию почек, имплантацию клапанов, коронарную ангиопластику и др.).

Уяснение факторов риска летальных исходов служит важным фактором в дальнейшем повышении выживаемости больных СКВ. К ведущим причинам летальных исходов при СКВ относятся волчаночный гломерулонефрит, волчаночные поражения ЦНС, неконтролируемая активность СКВ, интеркуррентные инфекции и сердечно-сосудистые заболевания. Кроме того, остается высоким риск, обусловленный побочными эффектами (в том числе опасными для жизни) лекарственных средств, прежде всего глюкокортикоидов и препаратов цитостатического действия. Серьезную угрозу для жизни больных СКВ представляет внезапная отмена патогенетической терапии.

Лечебная тактика при СКВ

Терапия СКВ является сложнейшей задачей. Подобная ситуация объясняется рядом факторов. Остается неизвестной этиология заболевания, требуют уточнения отдельные звенья патогенеза. СКВ характеризуется неоднородностью генетических и иммунологических нарушений, разнообразием клинических, морфологических и лабораторных проявлений. Естественное течение заболевания отличается непредсказуемостью. Для СКВ характерно, что клинико-лабораторные, морфологические проявления и ответ на проводимое лечение, а также способность к спонтанному эволюционному изменению больного индивидуальны. В связи с этим представляется достаточно затруднительным прогнозирование течения и исхода СКВ, а также эффективности патогенетической терапии у конкретного больного.

Вышеизложенное объясняет отсутствие унифицированного метода лечения СКВ. Однако, несмотря на существующие проблемы, следует отметить значимые успехи в ее терапии за последние десятилетия, позволившие существенно изменить прогноз заболевания и снизить летальность. Своевременная диагностика СКВ, применение адекватных лечебных подходов, участие в диагностике и лечении заболевания наряду с ревматологами дерматологов, нефрологов, кардиологов, неврологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, окулистов, гематологов, иммунологов позволяют достаточно успешно контролировать заболевание у подавляющего большинства пациентов. Результаты многочисленных контролируемых исследований, посвященных оценке эффективности различных методов лечения СКВ, послужили основанием для выработки стратегических подходов к ведению таких больных.

Несмотря на существенные успехи, многие вопросы терапии СКВ далеки от желаемого разрешения. Так, на сегодня не существу



А.И. Дядык



А.Э. Багрий

какого-либо лекарственного средства, которое способствовало бы полному излечению от заболевания. Обострения СКВ (часто непредсказуемые) могут развиваться после продолжительных (в течение месяцев и даже лет) ремиссий. При этом существенно могут отличаться клинические проявления как по вовлеченным в патологический процесс органам и системам, так и по тяжести их поражения. Кроме того, остается серьезной проблемой побочных эффектов (в том числе и жизнеопасных), часто возникающих при применении различных лечебных режимов.

Перед началом терапии и выбором оптимальной лечебной программы необходимо провести тщательное обследование пациента с целью подтверждения диагноза СКВ и определения особенностей заболевания по следующему алгоритму.

1. Ответить на вопросы:
 - а) имеются ли у больного симптомы, присущие СКВ в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (АКР)?
 - б) если указанные симптомы отсутствуют, имеются ли у больного гистологические критерии дискоидной волчанки или подострой кожной волчанки? Если нет, то уверен ли врач в наличии у больного СКВ при отсутствии 4 критериев АКР?
 - в) исключены ли у больного такие заболевания, как склеродермия, дерматомиозит, смешанные заболевания соединительной ткани?

2. Если диагноз СКВ подтвержден, то следует установить наличие поражения жизненно-важных органов (т.е. вовлечение в патологический процесс почек; сердца; легких; печени; ЦНС; сосудов – васкулиты; системы кроветворения – тромбоцитопения, гемолитическая анемия, лейкоцитопения) или отсутствие таковых.

3. Установить наличие особых клинических и серологических проявлений СКВ (т.е. антифосфолипидного синдрома, положительных Ro(SS-A) антител, синдрома Шегрена, судорожных припадков, неадекватного поведения, сопутствующей фибромиалгии и др.), требующих специальных лечебных подходов.

Целью лечения СКВ является:

- достижение полной или частичной клинической ремиссии (индукционная терапия);
- профилактика обострений (поддерживающая терапия);
- своевременная и адекватная терапия обострений;
- снижение тяжести поражения жизненно важных органов;
- достижение этих целей при высоком терапевтическом индексе (определяется как отношение терапевтической эффективности к количеству побочных действий).

Нам представляется важной с практической точки зрения классификация СКВ по тяжести клинических проявлений, которая предложена американскими ревматологами (табл.).

Важное место в лечении СКВ должно быть отведено проблеме взаимоотношений врача с больным и его родственниками.

Продолжение на стр. 50.

Таблица. Классификация СКВ по тяжести клинических проявлений

Легкая СКВ	Тяжелая СКВ
– Эритематозная сыпь	– Миокардиты
– Дискоидная сыпь	– Перикардиты и/или плевриты с массивным количеством экссудата
– Феномен Рейно	– Активный ВГН (III, IV, V морфологические классы) – клинический нефротический или нефритический синдромы
– Алопеция	– Пневмониты или легочные кровотечения
– Фотосенсибилизация	– Тромбоцитопеническая пурпура
– Язвы слизистой рта, носоглотки	– Гемолитическая анемия
– Лихорадка	– Волчаночный васкулит
– Слабость	– Антифосфолипидный синдром
– Головная боль	– Поражение ЦНС
– Артриты/артралгии	
– Миалгии	
– Лимфаденопатия	
– «Сухие» или с небольшим количеством экссудата перикардиты и/или плевриты	
– Неактивный волчаночный гломерулонефрит (I-II морфологические классы)	

А.И. Дядик, д.м.н., профессор, А.Э. Багрий, д.м.н., профессор,
С.Р. Зборовский, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Лечение системной красной волчанки: достижения, проблемы

Продолжение. Начало на стр. 49.

Все пациенты с впервые установленным диагнозом СКВ и их родственники обязательно нуждаются в обсуждении следующих вопросов.

- Что собой представляет СКВ, с чем ассоциируется ее развитие?
- Существование многих клинических вариантов СКВ, требующих различных лечебных подходов и имеющих неоднородный прогноз.
- Общие вопросы лечебной тактики, включающие диетический режим, дозированные физические нагрузки, тепловые режимы (противопоказаны перегревание, посещение бани), солнцезащитные мероприятия, отказ от курения.
- Вопросы профилактики остеопороза, интеркуррентных инфекций, применения контрацептивов и проведения иммунизации.
- Влияние на такие симптомы, как слабость, утомляемость, психоэмоциональная лабильность, болевой синдром.
- Работа и семья, генетическая предрасположенность, беременность при СКВ.

Следует также обеспечить пациента специальной литературой, касающейся различных вопросов СКВ, самоконтроля, физических нагрузок, а также возможностью для получения консультации тативной помощи.

Слабость, утомляемость. Данные симптомы наблюдаются на различных этапах течения СКВ у 50-90% больных, часто определяют общее состояние, качество жизни и трудоспособность пациента. При выборе тактики лечения следует прежде всего установить наличие или отсутствие таких потенциальных причин слабости, как анемия, лихорадка, инфекция, гипотиреоз, гипо- или гипергликемия и осложнения лекарственной терапии, требующие соответствующих лечебных подходов.

Выбор адекватных дозированных физических нагрузок представляется одним из принципиальных подходов в устранении или снижении слабости. Следует избегать полного покоя или постельного режима, что может усугубить слабость, способствовать развитию остеопороза, мышечной дистрофии, атрофии и контрактур. В то же время чрезмерные физические нагрузки и попытки перебороть слабость неприемлемы. Представляется важным активное участие больного в выборе характера физической активности.

Курение. Наряду с другими неблагоприятными последствиями курение приводит к ухудшению оксигенации, способствуя ее повышению артериального давления, повышает риск развития ишемической болезни сердца, ухудшает функцию почек, усугубляет синдром Рейно, а также может ассоциироваться с формированием аутантител.

Солнечные лучи и защита от них. У больных СКВ довольно часто (около 45-70% случаев) наблюдается фоточувствительность. Фотосенсибилизация обусловлена прежде всего воздействием ультрафиолетовых лучей (УФЛ), роль которых в патогенезе фотоиндуцируемых системных процессов признается ведущей. Фотоиндуцируемые кожные изменения, развивающиеся на открытых участках тела, представлены макулярными, папулезными и буллезными повреждениями, а также классической эритемой. При инсоляции чаще наблюдается усугубление уже имеющихся повреждений кожи, хотя могут развиваться и новые. Фотоиндуцируемое системное обострение характеризуется появлением (или усугублением) слабости, недомогания, лихорадки, артритов, артралгий.

Солнцезащитные мероприятия включают использование различных химических агентов в виде кремов, масел, гелей, абсорбирующих УФЛ. Способность этих веществ блокировать УФЛ отличается, что необходимо учитывать. Вещества, защищающие кожу от УФЛ, могут вызывать ее раздражение и развитие дерматитов, в связи с чем необходим индивидуальный подбор солнцезащитных средств.

Солнцезащитные вещества следует наносить на участки пораженной кожи, а также на участки кожи, доступные попаданию солнечных лучей (щеки, нос, губы, руки) за полчаса до предполагаемой экспозиции. УФЛ могут проникать через обычные стекла, отражаться от поверхности песка, воды, цемента или снега.

Уменьшение экспозиции солнечных лучей на 30-50% достигается механическими защитными мероприятиями (при помощи широкополюх шляп, зонтов, рубашек с длинными рукавами).

По-видимому, здесь уместно отметить, что противомаларийные препараты существенно повышают толерантность больных СКВ к солнечным лучам, причем даже у тех, кто был очень чувствителен к УФЛ до применения данных средств.

В то же время использование ряда антибиотиков, включающих тетрациклины, сульфаниламиды и фторхинолоны, ассоциируется с развитием фотосенсибилизации или ее усугублением.

Солнцезащитные мероприятия являются одной из причин развития дефицита витамина D у больных СКВ, что может способствовать возникновению остеопороза и спонтанных переломов, метаболического синдрома и кардиоваскулярных заболеваний. Коррекция дефицита витамина D устраняет или снижает тяжесть этих рисков.

Альтернативные подходы в ведении больных СКВ

Использование комплементарной и альтернативной медицины (релаксационная техника, массаж, фитотерапия, различные диетические режимы, мегавитаминная терапия, гомеопатические средства, биодобавки, акупунктура, гипноз и др.) имеет место примерно у 30% пациентов с СКВ. Так, американские, британские и канадские ревматологи в исследовании, в котором принимали участие 725 больных СКВ, использовали различные альтернативные подходы на разных этапах течения СКВ наряду с традиционным лечением, однако не получили реальных доказательств их клинической эффективности. Вместе с тем применение некоторых из этих подходов сопряжено с неблагоприятными эффектами. Так, фитопродукты часто содержат несколько активных компонентов, часть из которых может быть небезопасна. Среди больных СКВ и их родственников бытует мнение, что различные варианты комплементарной и альтернативной медицины являются натуральными, а следовательно, безопасными, однако некоторые из них могут оказывать негативное влияние на течение СКВ. Например, некоторые компоненты фитопродуктов могут потенциально взаимодействовать с варфарином, увеличивая при этом риск кровотечений. Некоторые из так называемых дезинтоксикационных методов (например, ирригация толстого кишечника) сопряжены с серьезными осложнениями, в частности с повреждением слизистой кишечника.

Во второй части сообщения будут представлены данные о выборе лечебных подходов при различных клинических вариантах СКВ, а также будет дана краткая характеристика основных классов лекарственных препаратов, используемых при этом заболевании.

Продолжение в следующем номере. 3

Лечение ревматических

30-31 октября в Киеве состоялась научно-практическая конференция «Инновационные технологии лечения в ревматологии с позиции доказательной медицины». Представляем нашим читателям краткий обзор докладов на актуальные темы.

Директор ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Коваленко остановился на проблемах коморбидности в ревматологии, отметил, что коморбидность – новое состояние, которое возникает при наличии нескольких заболеваний, которые могут иметь общие или разные механизмы развития.



Коморбидность заболеваний может изменять их симптомы и течение, исходы, а также обуславливать необходимость применения новых подходов к лечению. В качестве примера профессор В.Н. Коваленко привел гиперурикемию, которая рассматривается как независимый предиктор развития атеросклероза, большинства сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, а также достоверно повышает уровень сердечно-сосудистой смертности. У 25-50% пациентов с подагрой диагностируют артериальную гипертензию, частым сопутствующим заболеванием является также ишемическая болезнь сердца.

Следствием непосредственного влияния мочевой кислоты (МК) на сосудистую стенку является стимуляция артериосклероза и пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Под действием фермента ксантиноксидазы образуется не только МК, но и свободные кислородные радикалы, в частности супероксидные анионы, которые запускают каскад эндотелийзависимых деструктивных процессов. В то же время повышение уровня МК можно рассматривать как маркер нарушения окислительных процессов в организме. Кроме опосредованных эффектов МК, отмечается значительный природный заболеваемости подагрой за последние 25 лет, что в большой мере связано с изменением характера питания и способом жизни. А симптомная гиперурикемия, сочетающаяся с наличием отложенных кристаллов МК в области суставов (установленным с помощью компьютерной томографии и артроскопии), является показанием к назначению гипоурикемической терапии.

Еще одно состояние, которое формирует коморбидность, – ожирение. Известно, что 78% пациентов с подагрой имеют более чем 10% избыточной массы тела, а 57% больных – более чем 30% таковой. По данным разных авторов, нарушением углеводного обмена (снижение толерантности к глюкозе) наблюдается у 7-74% больных, а нарушения липидного обмена – в 50-75% случаев.



В целом проблема коморбидности не решена во всем мире – сегодня происходит накопление информации, хотя разработаны подходы к ведению пациентов с определенными сочетаниями заболеваний.

Старший научный сотрудник отдела некоронарогенных заболеваний сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, кандидат медицинских наук Елена Алексеевна Гармаш продолжила тему коморбидности в ревматологии, представив доклад, посвященный многофакторной проблеме –



развитию анемии при ревматоидном артрите (РА).

Проблемы, связанные с развитием анемии у пациентов с РА, следует рассматривать через призму коморбидности, учитывая, что наличие одного заболева-

ния изменяет клиническое течение другого. При РА анемия развивается в 30-70% случаев и может быть обусловлена хроническим течением заболевания и длительным воспалением, дефицитом факторов гемопоэза, а также воздействием препаратов, используемых в лечении РА (апластическая, гемолитическая анемия). Однако в большинстве случаев анемия при РА имеет смешанную этиологию. Индуктором анемии хронического воспаления является белок гепсидин – основной регулятор метаболизма железа (Fe) в организме, снижающий биодоступность Fe для эритропоэза путем блокады его высвобождения из депо. При РА гиперпродукция гепсидина обусловлена активацией интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-6, ИЛ-1 – и фактора некроза опухоли (ФНО).

В исследованиях последних лет показано, что пациенты с РА и анемией имеют достоверно более высокие титры ревматоидного фактора (РФ), С-реактивного белка, большее количество воспаленных суставов и эрозий. Таким образом, коррекция анемии у пациентов с РА – важный аспект их лечения, который требует от врача понимания роли воспаления, дефицита Fe, витамина B₁₂ и фолиевой кислоты в патогенезе анемии при РА, а также умения правильно интерпретировать данные общего и биохимического анализов крови. Для установления этиологии анемии при РА большую ценность имеет изучение морфологии эритроцитов в мазке крови – только таким образом можно определить дефицит факторов гемопоэза (микроцитоз, макроцитоз). Если же клинический анализ крови осуществляется с помощью автоматических анализаторов, то этиологию анемии помогут установить такие показатели, как средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците и средняя концентрация гемоглобина в эритроците, которые снижены или находятся в пределах нормы при анемии хронического заболевания (АХЗ). Следует помнить, что у пациентов с сочетанным дефицитом витамина B₁₂ и Fe наблюдается нормоцитарная нормохромная анемия, которая может быть ошибочно классифицирована как АХЗ. Картина биохимического анализа крови у больных с АХЗ сходна с таковой при дефиците витамина B₁₂/фолиевой кислоты, при которой показатели обмена Fe повышены.

заболеваний с позиции доказательной медицины

При установлении диагноза АХЗ, связанной с хроническим течением РА, необходимо также помнить, что пациент, заболевший РА, мог изначально иметь дефицит факторов гемопоэза, который не был своевременно распознан.

Если проанализировать данные исследований, проведенных на протяжении последних 15 лет, то очевидно, что частота обнаружения анемии у пациентов с РА стала уменьшаться, что связано с улучшением и повышением интенсивности лечения а также внедрением и внедрением в клиническую практику современных препаратов. Так, в 1996 г. анемию диагностировали более чем в 60% случаев у пациентов с РА (Ann. Reum. Dis., 1996). В работе B. Molleg и соавт. (2014) показано, что в период 1996–2001 гг. анемию выявляли в среднем у 24% этих больных, а частота ее выявления в 2007 г. в популяции пациентов с РА составила 14,7%, при этом почти в 70% случаев анемия никогда не регистрировалась. Следует отметить, что 80% пациентов, участвовавших в этом исследовании, наблюдались после первичного назначения блокаторов ФНО. Эти же авторы отмечают, что предикторами развития анемии были высокая активность заболевания (по DAS28), серопозитивность РА (наличие РФ прием глюкокортикоидов и неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и сопутствующие гематологические расстройства. При лечении биологическими агентами нормализация уровня гемоглобина наблюдалась в среднем в течение 1,3 года, но при наличии гематологических нарушений и приеме неселективных НПВП она протекала более медленно. Интересно, что добавление омега-3 в терапию НПВП у скоряло разрешение анемии. Авторы также сделали вывод, что у пациентов с анемией рентгенологическая прогрессия РА происходит достоверно быстрее, поэтому анемия может рассматриваться как независимый фактор, влияющий на скорость развития эрозивного процесса. Таким образом, при невозможности проведения ежегодного рентгеновского исследования для контроля эрозивного процесса при РА можно ориентироваться на уровень гемоглобина и разрешение анемии на фоне лечения РА.



Что касается выбора препарата для лечения пациентов с РА и истинной АХЗ, то согласно результатам экспериментальных и клинических исследований последних лет оптимальным решением является использование блокатора ИЛ-6 (например, убедительные данные получены для тоцализумаба), который обеспечивает снижение уровней ИЛ-6, ФНО, ИЛ-1 β и нормализацию уровня гепсидина.

Доктор медицинских наук, профессор Ирина Юрьевна Голвач (клиническая больница «Феофания») осветила вопросы рационального выбора НПВП при коморбидности.

— НПВП сегодня являются одними из наиболее широко используемых препаратов, которые нашли применение во многих сферах медицины. Назначая НПВП

пациентам с ревматическими заболеваниями, всегда следует обращать внимание на наличие коморбидных состояний, которые могут значительно ограничить их использование. Среди ревматических заболеваний наибольшей коморбидностью характеризуется остеоартрит (ОА): около 50% пациентов с этой патологией имеют от 3 до 6 сопутствующих заболеваний. В многочисленных обсервационных исследованиях показано, что только инфекционные, гематологические и онкологические заболевания с одинаковой частотой встречаются у пациентов с ОА и без него. Остальные заболевания (кардиоваскулярные, респираторные, гастроинтестинальные, заболевания кожи и суставов) более часто диагностируются при наличии ОА (Kadam U.T., 2004). Аналогичная ситуация наблюдается и в популяции больных РА, однако для этого заболевания более характерна ассоциация с кардиоваскулярными осложнениями: на протяжении 10–15 лет от начала развития РА они возникают более чем у 30% пациентов и являются основной причиной преждевременной смерти у таких пациентов (Каратеев Д.Е., 2004). Высокий уровень кардиоваскулярной заболеваемости наблюдается также среди больных анкилозирующим спондилоартритом (АС): частота развития инфаркта миокарда у них значительно превышает таковую у лиц без АС. Более того, показано, что АС является более сильным предиктором потребности в проведении аортокоронарного шунтирования по сравнению с большинством традиционных факторов риска (Peters M., 2010).

С позиций современного понимания патогенеза кардиоваскулярных заболеваний стойкая хроническая боль, обусловливающая активацию симпатoadренальной системы с последующими негативными изменениями в системе гомеостаза, повышением артериального давления, частоты сердечных сокращений, сама по себе является фактором кардиоваскулярного риска. Таким образом, в отношении подавляющего большинства пациентов с ревматическими заболеваниями следует проявлять осторожность по поводу наличия кардиоваскулярных и других заболеваний и с этой позиции подходить к выбору препаратов, в частности НПВП. В клинических исследованиях показано, что длительный прием НПВП сопряжен с увеличением частоты гастроинтестинальных осложнений, инфарктов миокарда и инсультов, повышением артериального давления и другими осложнениями.

Таким образом, главной проблемой назначения НПВП в условиях коморбидности является безопасность терапии. Кроме того, в число современных критериев «идеального» НПВП входят следующие показатели:

- хорошая биодоступность (быстрое достижение пиковой концентрации в плазме крови и быстрый обезболивающий эффект) при пероральном приеме;
- длительное действие и стабильная фармакодинамика (прием 1 р/сут);
- доказанная эффективность как при острой, так и при хронической боли;
- селективность в отношении ЦОГ-2 (снижение риска гастроинтестинальных осложнений и послеоперационных кровотечений);
- низкий риск взаимодействия с другими препаратами.

Необходимо отметить, что НПВП существенно отличаются по степени влияния на все перечисленные риски. Так, наиболее высокий риск гастроинтестинальных осложнений характерен для пироксикама, индометацина, напроксена. Далее в этом перечне по степени убывания риска располагаются диклофенак, мелоксикам, рофекоксиб, цефекоксиб, эторикоксиб (Schoenfeld P. et al., 1999; Degner F. et al., 2004). Наибольшая частота кардиоваскулярных событий (инфарктов и инсультов) зарегистрирована для рофекоксиба и пироксикама, наименьшая — для ибупрофена и напроксена (McGettigan P. et al., 2011). Индометацин, ибупрофен и пироксикам чаще других НПВП вызывают повышение артериального давления, более всего безопасен в этом отношении мелоксикам.

Доктор медицинских наук, профессор Андрей Михайлович Гилорыбов ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» НАМН Украины в своем докладе уделил внимание новой медицинской технологии в лечении РА, псориатического артрита и некоторых других системных ревматических заболеваний — алгоритму Treat-to-Target (T2T). Целью этой стратегии



является достижение ремиссии или минимальной активности заболевания у максимального количества пациентов путем непрерывного контроля активности болезни при более широком вовлечении больных в процесс лечения с использованием элементов самоконтроля. Это позволяет установить более тесные «партнерские» отношения между врачами и пациентами, повысить приверженность последних к терапии и, в итоге, улучшить результаты лечения. Стратегию T2T в настоящее время широко используют многие передовые ревматологические клиники, опыт которых демонстрирует большие перспективы новой технологии, а также повышение эффективности биологической терапии.

Профессор А.М. Гилорыбов остановился также на некоторых практических аспектах использования современных биологических противоревматических препаратов, которые все активнее применяются в лечении ревматических заболеваний. В частности, актуальным вопросом является усовершенствование алгоритма терапии блокаторами ФНО у разных категорий пациентов с активным РА: не леченных ранее базисными препаратами («наивных»); не ответивших на лечение метотрексатом; после неэффективного использования биологических препаратов. Докладчик познакомил слушателей с результатами исследований GO-BEFORE, GO-FORWARD и GO-AFTER, в которых изучали эффекты одного из представителей группы блокаторов ФНО — голимумаба. Голимумаб — полностью человеческое моноклональное антитело к ФНО, которое относится к классу IgG1 и характеризуется низкой иммуногенностью. Появление голимумаба на украинском рынке — еще одна



возможность проведения эффективной и, что немаловажно, безопасной терапии у пациентов с высокой активностью РА.

В исследовании GO-BEFORE показано, что у пациентов с высокой активностью РА, не получавших ранее метотрексата, комбинация голимумаба (в дозе 50 или 100 мг) и метотрексата (в среднем 3,7 или 1,9 мг соответственно) на старте лечения оказалась более эффективной по сравнению с монотерапией этими препаратами и способствовала улучшению состояния по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR50) и замедлению костно-хрящевой деструкции по данным рентгенологического обследования (индекс Шарпа).

В клиническом исследовании GO-FORWARD участвовали больные РА с неэффективностью предшествующего лечения метотрексатом. Голимумаб оказался достоверно эффективнее плацебо по критериям ACR20 и ACR50 и динамике индекса активности заболевания DAS28, а эффект комбинированного лечения голимумабом и метотрексатом, достигнутый через 24 недели, сохранялся на протяжении первого года. Интересно, что различия в эффективности голимумаба при применении в дозах 50 мг и 100 мг отсутствовали.

В клиническом исследовании GO-AFTER участвовали пациенты с активным РА, ранее получавшие блокатор ФНО, терапия которым была отменена в связи с плохой переносимостью или неэффективностью. Назначение голимумаба в дозах 50 мг и 100 мг этим больным обеспечило улучшение по критериям ACR50 у достоверно большего числа пациентов по сравнению с плацебо (28 и 31% соответственно против 5% в контроле). Кроме того, продемонстрирован приемлемый профиль безопасности голимумаба, сопоставимый с таковым других блокаторов ФНО.

В настоящее время врачи располагают результатами успешного использования голимумаба при лечении псориатического артрита (A. Kavanaugh, 2014). Эти данные были доложены на последнем конгрессе Европейской лиги борьбы с ревматизмом (EULAR), который прошел в этом году в Париже.

В заключение докладчик отметил, что изучение эффективности подхода T2T, особенно при сочетании медленнодействующих противоревматических препаратов и биологических агентов, в лечении РА, псориатического артрита и анкилозирующего спондилита продолжается, и его результаты позволят улучшить терапию этих тяжелых, инвалидизирующих заболеваний.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

37

Е.А. Гармиш, к.м.н., ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Клинико-рентгенологический парадокс анкилозирующего спондилита: взаимосвязь воспаления, лечения и анкилозирования

Цели лечения большинства ревматических заболеваний были радикально пересмотрены в течение предшествующей декады. Достижение симптоматического противовоспалительного эффекта потеряло свою актуальность. На первый план вышли долгосрочные цели, имеющие прогностическую значимость в функциональном и неразрывно связанном с ним социальном аспектах. Среди воспалительных заболеваний суставов наиболее трудными в плане «лечения до достижения цели» оказалась группа спондилоартритов, и в первую очередь аксиальная форма анкилозирующего спондилита (АС).

Согласно международным рекомендациям 2014 г. основной целью лечения больного спондилоартритом и/или псориатическим артритом является максимальное сохранение качества жизни, связанного со здоровьем, и социальной функции путем контроля признаков и симптомов, предотвращения структурных изменений, нормализации или предупреждения потери функции, предотвращения токсичности и минимизации коморбидности. Цель лечения достигается путем мониторинга активности заболевания и соответствующей коррекции терапии с учетом краткосрочных и долгосрочных результатов лечения (Ann Rheum Dis 2014; 73: 6-16).

К сожалению, арсенал лекарственных средств для терапии АС исчерпывается двумя группами препаратов. Эра нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для АС началась в 1949 г. с внедрения в клиническую практику фенолбутазона (Ann Rheum Dis 2014; 73: 1439-1441). До настоящего времени различные представители этого класса препаратов остаются не только высокоэффективными средствами лечения активного АС, но и в большинстве случаев позволяют дифференцировать АС от дегенеративных заболеваний позвоночника (Ann Med Interne 1991; 142: 85-9). Высокоэффективны при ревматоидном артрите, синтетические болезньюмодифицирующие препараты при АС оказывают симптоматическое действие в случае периферического артрита и полностью неэффективны при аксиальных поражениях позвоночника, равно как и низкие и средние дозы глюкокортикоидов (ГК). «Драматическую эффективность» у пациентов с аксиальным поражением позвоночника продемонстрировали впервые около 14 лет назад блокаторы фактора некроза опухоли (ФНО). Однако до настоящего времени продолжается научная дискуссия относительно влияния этих препаратов на структурные изменения в позвоночнике, а именно формирование синдесмофитов (СФ) и в конечном итоге костного анкилоза. Отправной точкой существующих противоречий послужило опубликованное в 2008 г. рандомизированное клиническое исследование (РКИ) профессора D. van der Heijde, по результатам которого применение блокатора ФНО в течение двух лет не предотвращало рентгенологического прогрессирования (РП) в позвоночнике. Несмотря на это, в исследовании был продемонстрирован хороший клинический эффект терапии, включая влияние на С-реактивный протеин (СРП) и воспалительные изменения позвоночника по данным МРТ.

В настоящее время существуют две основные гипотезы развития патологического процесса при АС. Согласно первой гипотезе воспаление и эктопическое формирование новой костной ткани являются независимыми процессами (Arthritis Res Ther 2009; 11: 221). Контрверсия утверждает, что воспаление индуцирует развитие

фибробластов из клеток костного мозга, которые в последующем, стимулируя остеобласты, приводят к оссификации энтезисов (Arthritis Rheum 2008; 58: 649-56).

В 2014 г. опубликованы данные первого длительного (12 лет) наблюдения по изучению взаимосвязи активности заболевания и рентгенологических изменений в позвоночнике у пациентов с АС (Ann Rheum Dis 2014; 73: 1455-1461). У 184 участников из когорты OASIS (Нидерланды, Бельгия, Франция) с 1996 г. проводилось рентгенологическое исследование с интервалом в 2 года с параллельной оценкой активности заболевания. На момент включения средняя длительность болезни в данной группе составила около 20 лет.

Для оценки РП использовался индекс mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score). Согласно методике передние углы тел позвонков (24) (рис. 1)

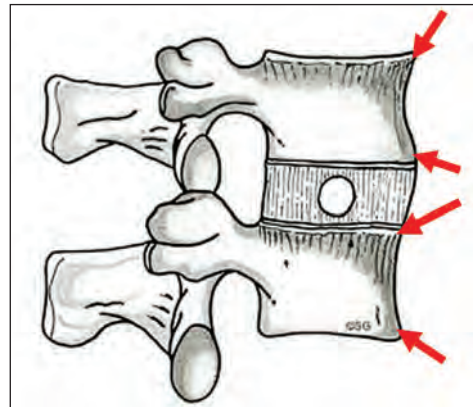


Рис. 1. Оценка риска по mSASSS

в грудном и поясничном отделах позвоночника на боковых рентгенограммах оценивали на наличие следующих нарушений:

- эрозий и/или склероза и/или квалитизации – 1 балл;
- синдесмофитов – 2 балла;
- синдесмофитов, соединяющих 2 позвонка, – 3 балла.

Общая сумма баллов – от 0 до 72. Индекс mSASSS является простым и доступным для использования в условиях реальной клинической практики. Клиническую оценку состояния позвоночника проводили с использованием BASDAI, ASDAS (индекс активности АС), боль в спине по ВАШ, СРП, СОЭ.

Основным результатом явилось впервые полученное доказательство связи воспаления и РП при АС (рис. 2). По данным долгосрочного наблюдения увеличение активности АС на 1 единицу по индексу ASDAS приводит к увеличению РП на 0,72 единицы mSASSS каждые 2 года. Этот факт объясняет неудачные результаты по замедлению РП в предшествующих 2-летних исследованиях с применением блокаторов ФНО, период наблюдения в которых был недостаточным для получения достоверных результатов.

У пациентов с очень высокой активностью заболевания (ASDAS 3,5) дополнительный прирост индекса mSASSS

составил 2,3 единицы/2 года. Таким образом, у больных с активным АС каждые 2 года наблюдалось появление как минимум 2 новых эрозий или одного СФ. В течение 12 лет наблюдения при «неактивном» АС прирост индекса mSASSS составил 5 единиц, при «очень активном» – 19 единиц (или анкилоз в одном отделе позвоночника). Полученные данные свидетельствуют о необходимости строгого контроля и максимального снижения активности заболевания для улучшения долгосрочного прогноза. Наиболее эффективны в этом отношении блокаторы ФНО. Кроме того, в эксперименте была установлена независимая роль ФНО в формировании костной ткани у животных, что может обеспечить отличный от противовоспалительного механизм противодействия эктопической оссификации (Arthritis Res Therapy 2006; 8: R22).



Е.А. Гармиш

Через 8 лет количество новых СФ при их отсутствии в исходе было достоверно меньше у тех, кто получал терапию блокаторами ФНО (1,3±4,5 против 3,3±1,9 новых СФ у одного участника, p=0,03).

Аналогичные результаты получены в РКИ III фазы по изучению эффективности голимумаба (GO-RAISE) у пациентов с АС (Ann Rheum Dis 2014; 0:1-5). Рандомизировано 356 больных, которые

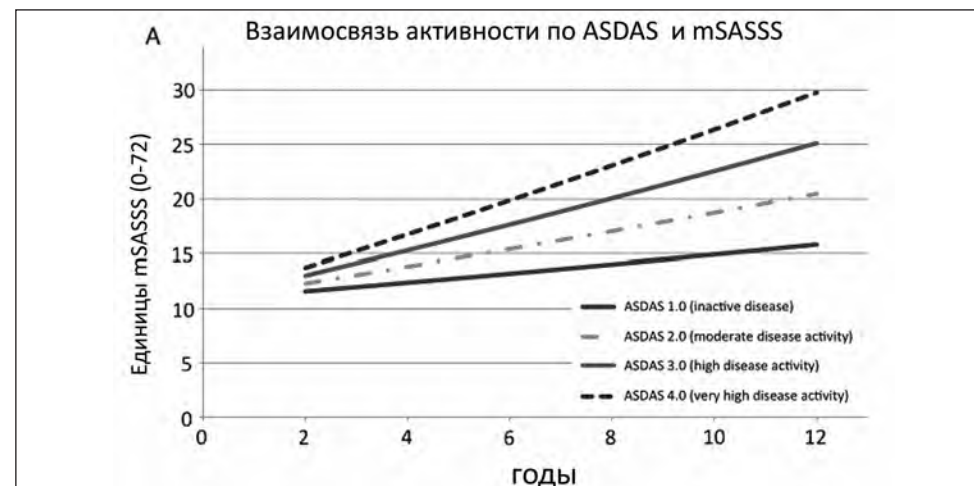


Рис. 2. Влияние степени активности на скорость рентгенологического прогрессирования при длительном наблюдении пациентов когорты OASIS (12 лет)

По данным 8-летнего наблюдения за пациентами с АС в условиях рутинной клинической практики, с высокой степенью достоверности было показано значительное замедление костеобразования на фоне применения блокаторов ФНО (инфликсимаб) в сравнении с теми, кто никогда не получал данную группу препаратов (Ann Rheum Dis 2014; 73: 710-15). Исходно участники были сопоставимы по всем оцениваемым параметрам, включая длительность заболевания и показатели mSASSS. В обеих группах при длительном наблюдении зарегистрировано РП, причем в первые 4 года без достоверной разницы в его скорости (4,5 единицы mSASSS в среднем, p=0,18). В последующие 4 года наблюдения выявлены существенные различия интенсивности костеобразования (рис. 3). Среднее количество новых СФ за период 8-летнего наблюдения у пациентов без применения блокаторов ФНО значительно превысило таковое в группе инфликсимаба (ИНФ) (6,4±4,8 и 4,6±6,4 соответственно, p=0,007). При более подробном анализе больные были разделены на группы в зависимости от исходного наличия СФ: их имели 54,2% пациентов (12/22) в группе ИНФ и 79,4% (27/34) – в группе стандартной терапии.

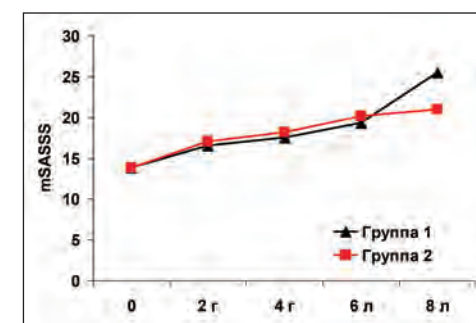


Рис. 3. Рентгенологическое прогрессирование в двух лечебных группах. В группе 1 пациенты получали инфликсимаб, в группе 2 – НПВП и никогда не получали биологические агенты

до 16-й недели получали плацебо/голимумаб 50 мг/голимумаб 100 мг 1 раз в 4 нед. На 16-й неделе пациенты с недостаточным эффектом в группе плацебо были переведены в группу активного лечения, на 24-й неделе всем представителям группы плацебо был назначен голимумаб, лечение продолжалось до 256-й недели. Исходная рентгенологическая характеристика пациентов представлена в таблице. Через 4 года терапии при анализе по группам не выявлено достоверной разницы в показателях РП, она наблюдалась в среднем у 28% больных. Эти

Таблица. Рентгенологическое прогрессирование: характеристика пациентов при включении в РКИ GO-RAISE

	Плацебо	Голиумаб 50 мг	Голиумаб 100 мг
Пациенты, n	78	138	140
Пациенты с наличием рентгенограмм, n	66	111	122
mSASSS			
Среднее ± SD	16,1±18,7	11,7±16,4	13,5±18,9
p в сравнении с плацебо		0,27	0,49
Пациенты с синдесмофитами при первичном обследовании, n (%)	40 (60,6)	68 (61,3)	71 (58,2)

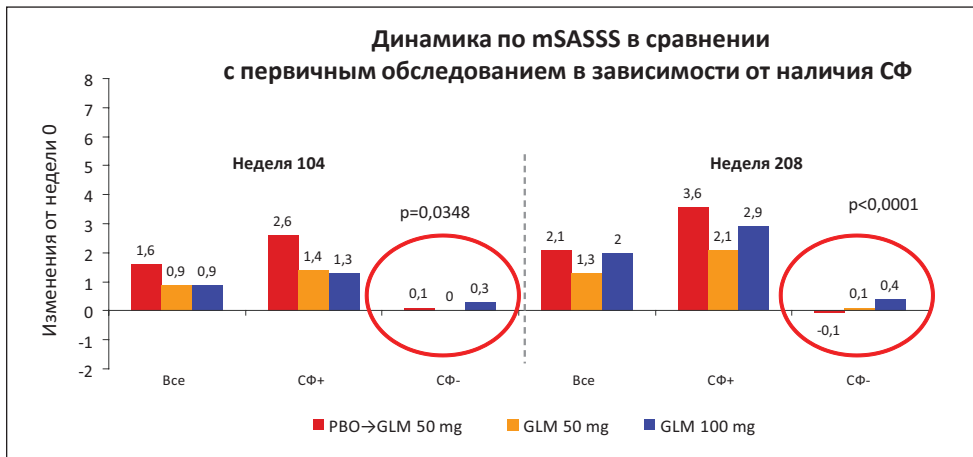


Рис. 4. Рентгенологическое прогрессирование в РКИ GO-RAISE через 2 и 4 года в зависимости от исходного наличия СФ

данные совпадают с вышеописанными исследованиями и на первый взгляд ошибочно могут быть расценены как неспособность блокаторов ФНО влиять на замедление РП. Однако достоверные различия между группами были получены после стратификации пула пациентов в зависимости от наличия или отсутствия СФ при первичном обследовании. Было показано, что больные без СФ имели тенденцию к отсутствию РП на 104-й неделе и высокодостоверное доказательство его отсутствия на 208-й неделе (рис. 4). У пациентов с наличием СФ исходно РП наблюдалось во всех группах, при этом его темпы были сопоставимы с результатами опубликованных на сегодняшний день исследований.

Возвращаясь к долгосрочным целям лечения, рассмотрим динамику функциональных показателей (ФП) подвижности позвоночника, которые имеют прямую зависимость от рентгенологических изменений. В исследовании GO-RAISE ФП оценивали по показателям индекса BASMI (люмбальная флексия, латеральная флексия, шейная ротация, расстояние между лодыжками, расстояние от козелка до стены, максимальное количество баллов – 10) и экскурсии грудной клетки. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил около 40 лет, средняя длительность воспалительной боли в спине 11 лет, диагноз АС был установлен примерно 5 лет назад, количество рентгенологических изменений 15 по индексу mSASSS. Это типичные пациенты на приеме у ревматолога первичного звена.

Несмотря на «драматическое улучшение» по основным воспалительным показателям (индекс BASDAI, CRP, СОЭ) на 14-й неделе лечения в группах голиумаба, динамика по показателям BASMI и экскурсии грудной клетки в среднем отсутствовала. Изменения более чем на 1 балл по отдельным показателям BASMI наблюдались немногим более чем у 40% пациентов в группе голиумаба. Наибольшая динамика отмечалась по показателям шейной ротации, латеральной флексии и интермаллеолярной дистанции, что с наибольшей вероятностью связано с быстрым купированием синовита в фасеточных суставах позвоночника и тазобедренных суставах. Отсутствовала динамика со стороны экскурсии грудной клетки, теста Шобера и показателя грудного кифоза – расстояния

Показатель	Случай 1	Случай 2
Возраст, лет	35	35
Длительность симптомов, лет	18	18
Дата постановки диагноза, г	2002	2011
ЦРБ, мг/л/СОЭ, мм/ч	24/47	8/15
BASMI	6	2
Терапия	сульфасалазин 2002-2014, преднизолон 10-15 мг/сут + дексаметазон в в. кап. 2 раза в год	2011-2014 инфликсимаб 5 мг/кг 0,2,6 затем каждые 16-20 нед + НПВП симптоматически



Рис. 5. Характеристика пациентов с АС (сентябрь 2014)

«козелок-стена». В среднем позитивная динамика ФП появилась на 52-й неделе, с некоторым улучшением к 104-й неделе наблюдения. Таким образом, улучшение функции и замедление РП являются наиболее труднодостижимыми целями в лечении АС, для реализации которых необходим длительный непрерывный прием блокаторов ФНО у пациентов с уже имеющимися рентгенологическими изменениями. Однако наиболее перспективным вариантом является начало лечения на дорентгенологической стадии АС, так как в отсутствие СФ предупредить их развитие возможно при адекватном купировании воспалительного процесса. Уже имеющиеся СФ не подвергаются, к сожалению, обратному развитию.

В качестве подтверждения приводим клиническое наблюдение двух пациентов с аксиальной формой АС и высокой активностью болезни (рис. 5), сопоставимых по возрасту, длительности заболевания, исходной воспалительной активности, нарушению осанки, поражению крупных суставов. При равных исходных данных различные терапевтические подходы обусловили полное сохранение социальной функции и трудоспособности в одном случае и инвалидность в другом (рис. 6). Сочетанное применение таблетированной и инъекционной форм ГК и полное отсутствие физической реабилитации у пациента в первом случае привело к развитию и прогрессированию двустороннего коксартроза с формированием

протрузии головки бедренной кости в полость малого таза; гонартроза с формированием сгибательной контрактуры под углом 45°; значительной кифотической и килевидной деформацией грудной клетки (рис. 6). Сопутствующий системный остеопороз (Z-критерий – 3,6), по всей вероятности, оказал влияние на степень поражения позвоночника и суставов.

Во втором случае больной никогда не получал кортикостероиды и синтетические болезньмодифицирующие препараты. В течение 3,5 лет (с 2011 г.) пациенту проводилась терапия инфликсимабом в дозе 5 мг/кг. Снижение интенсивности воспаления и, как следствие, болевого синдрома и мышечного спазма позволило ежедневно проводить большие сеансы лечебной физкультуры и кинезотерапии. В результате у пациента уменьшилась интенсивность кифоза, нормализовались показатели экскурсии грудной клетки, теста Шобера, латеральной флексии, расстояния «козелок-стена», на 24% увеличилась шейная ротация (38°/50°). У же после первой инфузии инфликсимаба индекс BASD AI снизился с 7,3 до 2,4 и удерживается на уровне 0,8-2 до настоящего времени. При проведении рентгеновской денситометрии не выявлено нарушений минеральной плотности костной ткани.

В заключение необходимо отметить, что оценить эффективность терапии при аксиальной форме АС достаточно сложно, особенно при краткосрочном наблюдении. Актуально комбинированное использование воспалительных и функциональных шкал и индексов в течение длительного времени у одного пациента с регистрацией их результатов в рутинной медицинской документации. Определяющим в достижении долгосрочных целей лечения является параллельное применение адекватной противовоспалительной терапии и физической реабилитации с нарастающим эффектом по мере увеличения физических возможностей пациента на фоне уменьшения болевого синдрома. Только в этом случае лечение действительно будет соответствовать стратегии «до достижения цели».

В 2014 г. на фармацевтическом рынке Украины зарегистрирован блокатор ФНО голиумаб. Препарат является полностью человеческим моноклональным антителом класса IgG к ФНО для подкожного применения 1 раз в месяц. Голиумаб разработан компанией Centocor. В апреле 2009 г. препарат был впервые зарегистрирован для терапии в США, в октябре 2009 г. он получил одобрение Европейского агентства по лекарственным препаратам для применения в странах

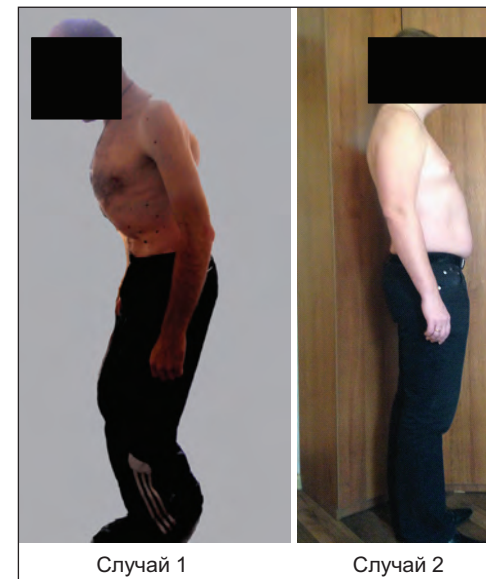


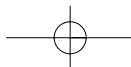
Рис. 6. Изменения осанки у пациентов с АС на фоне лечения и без применения блокатора ФНО



Рис. 7. Динамика рентгенологических изменений на фоне терапии инфликсимабом (случай 2)

При динамической оценке рентгенограмм в шейном отделе позвоночника за истекший период определяется формирование новых СФ (2-консолидирующих и 1 односторонний), что привело к увеличению индекса mSASSS на 7 баллов за 3,5 года (рис. 7). Кроме того, дополнительно сформировался анкилоз в одном фасеточном суставе. Динамический анализ клинико-рентгенологических данных в течение 3,5 лет наблюдения показал отсутствие строгого параллелизма между снижением активности заболевания и формированием новой костной ткани, что полностью совпадает с данными литературы. Однако, несмотря на ухудшение рентгенологических изменений в позвоночнике, у пациента нет прогрессирования коксартроза и практически полностью восстановлена функция позвоночника (BASMI уменьшился с 4 до 1 балла).

Евросоюза. С целью определения эффективности и безопасности препарата было проведено 7 РКИ III фазы (из них 5 по показаниям, которые зарегистрированы на территории Украины), в которых приняли участие 3515 пациентов. В период постмаркетингового применения с 2009 г. лечение голиумабом получили около 230 тыс. пациентов. Препарат зарегистрирован в Украине для применения у взрослых при ревматоидном артрите, псориатическом артрите и анкилозирующем спондилите в дозе 50 мг 1 раз в месяц. Согласно вышеописанному данным препарат обладает выраженным противовоспалительным действием и перспективен в отношении предотвращения и замедления основного субстрата АС – анкилозирования.



АМЛОДИПІН

ВАЛСАРТАН

ДІФОРС



ДИФОРС 160
Валсартан 160 мг
+ амлодипин 5 мг

ДИФОРС 80
Валсартан 80 мг
+ амлодипин 5 мг

ДИФОРС XL
Валсартан 160 мг
+ амлодипин 10 мг

АМЛОДИПІН / ВАЛСАРТАН

Відкривається нова високоефективна і більш безпечна можливість лікування хворих на артеріальну гіпертензію¹

Інструкція по застосуванню препарату ДІФОРС 80, ДІФОРС 160, ДІФОРС XL*

Склад: діючі речовини: амлодипіну бесілат та валсартан. 1 таблетка містить амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 80 мг валсартану або амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 160 мг валсартану, Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Код АТС С09D В01Показання. Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється монопрепаратом. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза — 1 таблетка на добу. Для пацієнтів літнього віку рекомендовані звичайні дозові схеми. Максимальна добова доза — 1 таблетка Діфорсу 80 або 1 таблетка Діфорсу 160, (максимально допустимі дози компонентів препарату — 10 мг за вмістом амлодипіну, 320 мг за вмістом валсартану). Побічні реакції: назофарингіт, грипозні симптоми, гіперчутливість, головний біль, запаморочення, сонливість. Діфорс може спричинити побічні реакції, раніше відзначені для одного з компонентів препарату. Застосування у період вагітності або годування груддю. Як і будь-який препарат, який прямо впливає на систему ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС), Діфорс не застосовують під час вагітності або жінкам, які планують вагітність. Діти. Препарат не рекомендовано призначати дітям через відсутність даних щодо безпеки та ефективності. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Однак пацієнти, у яких виникає запаморочення чи відчуття слабкості після прийому препарату, повинні утримуватися від керування автотранспортом та роботи з потенційно небезпечними механізмами.

Категорія відпуску. За рецептом.

*Повна інформація міститься в інструкції по застосуванню препарату Діфорс 80, Діфорс 160, Діфорс XL. 1. Ю.А.Карпов, Антигіпертензивная эффективность и перспективы клинического применения нового комбинированного препарата Эксфорж. Consilium Medicum том 11 / №1 2009;

UA/12365/01/02 Наказ МОЗ України від 9.07.2012 №503
UA/12365/01/01 Наказ МОЗ України від 9.07.2012 №503

З турботою про співвітчизника

ФАРМАСТАРТ



Дайджест

Клинические исходы и затраты на лечение у пациентов с артериальной гипертензией, получающих фиксированную комбинацию валсартан/амлодипин

Целью ретроспективного исследования было сравнить две стратегии лечения артериальной гипертензии (АГ) с применением фиксированной или свободной комбинации антигипертензивных препаратов.

Методы. В исследование включали пациентов с АГ, которым в амбулаторных условиях, отделении неотложной помощи или в стационаре назначали фиксированную комбинацию валсартан/амлодипин либо свободную комбинацию блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) и блокатора кальциевых каналов (БКК).

Результаты. После наблюдения длительностью до 15,2 мес в группе валсартана/амлодипина по сравнению с группой БРА + БКК были значительно ниже затраты на лечение (1844 vs 2158 доллара; $p < 0,001$) и частота госпитализаций (14,57 vs 18,43%; $p < 0,001$), а также значительно лучше приверженность к терапии (80,35 vs 72,57%; $p < 0,001$). Кроме того, в группе фиксированной комбинации наблюдалась достоверно более высокая выживаемость без больших кардиоваскулярных событий (относительный риск 0,83; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,73-0,94; $p = 0,003$) и более низкая частота сердечной недостаточности (2,12 vs 3,26%; $p < 0,001$), злокачественных аритмий (0,18 vs 0,42%; $p = 0,021$) и чрескожного коронарного вмешательства (0,76 vs 1,26%; $p = 0,015$).

Выводы. По сравнению со свободной комбинацией БРА + БКК, фиксированная комбинация валсартан/амлодипин улучшает выживаемость, повышает приверженность к терапии, снижает затраты на лечение и частоту госпитализаций пациентов с АГ.

Tung Y.C., Lin Y.S., Wu L.S. et al. Clinical Outcomes and Healthcare Costs in Hypertensive Patients Treated With a Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Valsartan. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014 Dec 5. [Epub ahead of print]

Утренний или вечерний прием валсартана: зависит ли антигипертензивный эффект от времени назначения?

В предыдущих исследованиях были получены указания на то, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и БРА при назначении в вечернее время обеспечивают более длительное и стабильное снижение артериального давления (АД) на протяжении 24 ч, включая ночные часы. Целью настоящего исследования было сравнить антигипертензивные эффекты утреннего и вечернего приема валсартана.

Методы. В многоцентровом двойном слепом исследовании пациентов с АГ 1-2 степени ($n = 1093$; среднее АД $156 \pm 11 / 91 \pm 8$ мм рт. ст.; 56% мужчин) рандомизировали в соотношении 1:1 для получения длительно действующего ингибитора ИАПФ лизиноприла 20 мг утром либо валсартана 160 мг утром или вечером в течение 4 нед с последующей титрацией до удвоенной дозы на протяжении 8 нед. Если после 12 нед терапии АД не контролировалось (амбулаторное АД $> 130/80$ мм рт. ст. или офисное АД $> 140/90$ мм рт. ст.), дополнительно назначался гидрохлортиазид (ГХТЗ) 12,5 мг. Общая длительность лечения составила 26 нед.

Результаты. Изменение среднего 24-часового систолического АД (САД) по сравнению с исходным после 12 и 26 нед терапии составило, соответственно, -10,6 и -13,4 мм рт. ст. в группе утреннего приема валсартана, -9,8 и -12,3 мм рт. ст. в группе вечернего приема валсартана, -10,8 и -13,7 мм рт. ст. в группе лизиноприла. Валсартан одинаково эффективно снижал АД у пациентов, получавших ГХТЗ, и у больных с исходным суточным профилем АД non-dipper. Во всех группах терапия хорошо переносилась.

Выводы. Валсартан при назначении 1 раз в сутки в дозе 320 мг обеспечивает нормализацию АД на протяжении 24 ч независимо от времени приема.

Zappe D.H., Crikelair N., Kandra A., Palatini P. Time of administration important? Morning versus evening dosing of valsartan. *J Hypertens*. 2014 Sep 25. [Epub ahead of print]

Реальный клинический опыт применения валсартана/амлодипина и валсартана/амлодипина/гидрохлортиазида при артериальной гипертензии: исследование EXCITE

Исследование EXCITE (clinical EXperienCe of amlodipine and valsartan in hypertension) было спланировано для оценки эффективности, переносимости и приверженности к лечению валсартаном/амлодипином и валсартаном/амлодипином/ГХТЗ у пациентов с АГ в условиях реальной клинической практики.

Методы. В проспективное международное исследование включали взрослых пациентов с АГ, получавших лечение фиксированными комбинациями валсартан/амлодипин или валсартан/амлодипин/ГХТЗ. Больных наблюдали 26 ± 8 нед. Дозировки препаратов соответствовали современным руководствам и составляли для валсартана/амлодипина 80/5; 160/5; 320/5 и 320/10 мг, для валсартана/амлодипина/ГХТЗ 160/5/12,5; 160/10/12,5; 160/5/25; 160/10/25 и 320/10/25 мг. Эффективность лечения оценивали по изменению уровней САД и диастолического АД (ДАД) при измерении в положении сидя, а также по количеству пациентов, достигших целевых уровней АД.

Результаты. Участие приняли 9794 пациента (средний возраст 53,2 года), из которых 8603 получали валсартан/амлодипин и 1191 – валсартан/амлодипин/ГХТЗ. В конце исследования САД снизилось в среднем на 31,0 мм рт. ст. (95% ДИ от -31,42 до -30,67) в группе валсартана/амлодипина и на 36,6 мм рт. ст. (95% ДИ от -37,61 до -35,50) в группе валсартана/амлодипина/ГХТЗ, ДАД – на 16,6 мм рт. ст. (95% ДИ от -16,79 до -16,34) и 17,8 мм рт. ст. (95% ДИ от -18,41 до -17,22) соответственно. Статистически значимое снижение АД наблюдалось при использовании всех дозировок валсартана и амлодипина и при всех степенях тяжести АГ. Побочные эффекты отмечались у 11,2% пациентов группы валсартана/амлодипина и у 6,1% больных, получавших валсартан/амлодипин/ГХТЗ. Наиболее частыми побочными эффектами были периферические отеки.

Выводы. В исследовании EXCITE получены доказательства того, что в рутинной клинической практике фиксированные комбинации валсартан/амлодипин и валсартан/амлодипин/ГХТЗ обеспечивают клинически значимое снижение АД и хорошо переносятся.

Sison J., Assaad-Khalil S.H., Najem R. et al. Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: the EXCITE study. *Curr Med Res Opin*. 2014 Oct; 30 (10): 1937-1945

Эффективность и безопасность фиксированной комбинации валсартан/амлодипин у 11 422 пациентов с артериальной гипертензией

В соответствии с современными международными руководствами у пациентов с АГ высокого риска, нуждающихся в значительном снижении АД, предпочтительно следует отдавать фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов. Целью настоящего исследования было оценить эффективность и безопасность фиксированной комбинации валсартан/амлодипин (80/5 мг) у пациентов с АГ, не контролирующей монотерапией, в условиях реальной клинической практики.

Методы. В проспективное многоцентровое открытое постмаркетинговое исследование включили 11 422 взрослых с эссенциальной АГ, наблюдавшихся

в 238 клинических центрах и получавших валсартан/амлодипин 80/5 мг 1 раз в сутки. Длительность наблюдения составила 8 нед. Первичной конечной точкой было изменение средних уровней САД и ДАД в конце терапии. Вторичными конечными точками были количество пациентов, достигших целевых уровней АД, и частота ответа через 4 и 8 нед. Безопасность оценивали по частоте неблагоприятных событий.

Результаты. После 8 нед лечения отмечено значительное снижение САД на 27,1 мм рт. ст. ($132,5$ vs $159,6$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$) и ДАД на 15,2 мм рт. ст. ($80,4$ vs $95,6$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$). Антигипертензивный эффект валсартана/амлодипина не зависел от возраста пациентов и наличия сопутствующих заболеваний. Контроль АД (САД/ДАД $< 140/90$ мм рт. ст.) был достигнут у 76,8% пациентов ($n = 8692$). Наиболее частыми неблагоприятными событиями были головокружение (0,2%), головная боль (0,2%), инфекции верхних дыхательных путей (0,2%) и отеки (0,2%). Было зафиксировано только 3 случая тяжелых неблагоприятных событий, и они не были связаны с исследуемым препаратом.

Выводы. У пациентов с АГ, наблюдаемых в условиях реальной клинической практики, фиксированная комбинация валсартан/амлодипин продемонстрировала высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость.

Hu D., Liu L., Li W. et al. Efficacy and safety of valsartan/amlodipine single-pill combination in 11,422 Chinese patients with hypertension: an observational study. *Adv Ther*. 2014 Jul; 31(7): 762-775

Эффективность и безопасность фиксированной комбинации валсартан/амлодипин у пациентов с эссенциальной гипертензией: исследование PEAK LOW

Целью исследования PEAK LOW было оценить эффективность, безопасность и переносимость низкодозовой фиксированной комбинации валсартан/амлодипин (160/5 мг) у пациентов с эссенциальной АГ.

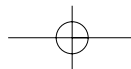
Методы. В многоцентровое исследование включили взрослых пациентов с эссенциальной АГ (САД > 140 мм рт. ст. или ДАД > 90 мм рт. ст.), предоставивших письменное информированное согласие на участие. Всем пациентам назначили валсартан/амлодипин 160/5 мг 1 раз в сутки. Эффективность оценивали по абсолютному изменению уровней САД и ДАД по сравнению с исходными. Оценка безопасности подразумевала мониторинг побочных эффектов.

Результаты. Из 381 включенного пациента исследование завершили 327 больных. Женщин было 39%, средний возраст – $57,3 \pm 11,8$ года, средняя длительность АГ – 38 мес. После 4 нед лечения уровни САД и ДАД с исходных $162,6 \pm 16,6$ и $94,0 \pm 13,2$ мм рт. ст. снизились до $137,6 \pm 14,2$ и $81,9 \pm 9,0$ мм рт. ст., после 12 нед – до $131,6 \pm 11,5$ и $79,7 \pm 7,6$ мм рт. ст. соответственно. Контроль АД и частота ответа в конце периода терапии составили 82,0 и 92,6% соответственно. Побочные эффекты наблюдались у 12 пациентов (3,2%), при этом тяжелые побочные эффекты не регистрировались. Наиболее частым побочным эффектом были отеки (1,3%). Приверженность пациентов к лечению составила около 99%

Выводы. Низкодозовая (160/5 мг) фиксированная комбинация валсартан/амлодипин характеризуется высокой эффективностью и безопасностью в лечении пациентов с эссенциальной АГ.

Kizilirmak P., Ar I., Ilerigelen B. Efficacy and safety of valsartan/amlodipine single-pill combination in patients with essential hypertension (PEAK LOW). *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2014 Jun; 42 (4): 339-348

Подготовил **Алексей Терещенко**



Наказ МОЗ України від 30.05.2013 р. № 454
РП № UA/8318/01/01 № UA/8318/01/02

Інформація для спеціалістів

ДІОКОР 80

ДІОКОР 160



Валсартан 80мг + ГХТ 12.5мг



Валсартан 160мг + ГХТ 12.5мг



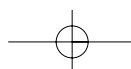
НАЙДОСТУПНІША КОМБІНАЦІЯ ВАЛСАРТАНУ ТА ГІДРОХЛОРТІАЗИДУ В УКРАЇНІ¹

3 турботою про співвітчизника



ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату ДІОКОР 80 ДІОКОР 160. Склад: діючі речовини: валсартан, гідрохлортіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлортіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлортіазиду (Діокор 160); Показання. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, для яких неефективна монотерапія. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонамідів. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз і холестази. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія. Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза препарату – 1 таблетка 80 мг/12,5 мг (Діокор 80) 1 раз на добу. При недостатньому зниженні артеріального тиску через 3-4 тижні лікування рекомендується розглянути можливість продовження лікування з дозуванням 1 таблетка 160 мг/12,5 мг (Діокор 160) 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 320 мг/25 мг. Побічні реакції. Побічні реакції мають у цілому слабо виражений та перехідний характер. Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування антагоністів ангіотензину II не рекомендується протягом I триместру вагітності та протипоказано протягом II та III триместрів. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами Категорія відпуску. За рецептом.

¹http://www.moz.gov.ua/ua/beta/register_prices_drugs/?_pg=1



А.С. Свінціцький, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Сучасні засади діагностики та лікування системної склеродермії

Системна склеродермія (ССД) – прогресивне системне захворювання, в основі якого лежить ураження сполучної тканини з переважанням фіброзу, поширена судинна патологія за типом облітеративного ендартерії та синдрому Рейно (СР) з характерними фіброзними змінами шкіри, опорно-рухового апарату та внутрішніх органів (легень, серця, травного тракту, нирок).

Це захворювання, що проявлялося потовщенням шкіри, вперше згадується в роботах Гіппократа. Термін «склеродермія» («твердошкіря») ввів у науковий обіг Gintrac у 1847 р., але перший детальний опис хвороби здійснив Zacutus Lusitanus у 1643 р. У подальшому A.G. Maurice Raynaud (1862) вивчав явище «ствердіння шкіри кінцівок», що супроводжувалося зміною забарвлення (побілінням, посинінням, почервонінням). Згодом цей феномен було названо його ім'ям (синдром Рейно), а в 40-х роках ХХ століття, коли у зв'язку з появою концепції «колагенових хвороб» Клемперера розпочалося інтенсивне вивчення вісцеральної патології при склеродермії, було описано її системний характер і склеродермічну групу захворювань (СГЗ).



А.С. Свінціцький

ССД належить до СГЗ, що включає також обмежену (вогнищеву) склеродермію, дифузний еозінофільний фасцит, склеродерму Бушке, муль тифокальний фіброз, індуковані форми склеродермії та псевдосклеродермічні синдроми. Goetz запропонував термін «прогресуючий системний склероз» для визначення склеродермії як системного захворювання.

Епідеміологія. ССД за частотою посідає третє місце серед усіх системних захворювань сполучної тканини (СЗСТ). За останні десятиріччя спостерігається зростання захворюваності на ССД до 5-16 випадків на 1 млн населення на рік. ССД дебютує переважно у віці 30-50 років. Жінки хворіють у 3-5 разів частіше, ніж чоловіки, і найбільш часто – у дітородному віці.

Етіологія. ССД розглядають як взаємодію несприятливих екзо- й ендогенних чинників за наявності генетичної схильності до захворювання. У пацієнтів із ССД підтверджено існування хромосомної нестабільності. Наявність сімейних випадків ССД і близьких захворювань (системний червоний вовчак – СЧВ, ревматоїдний артрит – РА, синдром Шегрена, СР і його еквівалент, кардіо- і нефропатії нез'ясованого генезу, ураження щитоподібної залози тощо), частину з яких можна розглядати як неповний прояв ССД, виявлення імунологічних та інших лабораторних порушень у здорових родичів пробандів, висока частота хромосомних аномалій і асоціація ССД з певними антигенами системи гістосумісності HLA A9, B8, B35 DR3, DR5, DR11, DR52 та Cw4, відповідальними за імунну відповідь, підтверджують участь генетичних механізмів у розвитку зазначеного захворювання.

Принципово важливою є кореляція імуногенетичних маркерів з імунологічними (специфічні антитіла) і клінічними проявами ССД (табл. 1).

Очевидним ендогенним фактором ризику розвитку ССД є гормональний дисбаланс, про що свідчить виражений статевий диморфізм.

Таблиця 1. Кореляція імуногенетичних маркерів з імунологічними і клінічними проявами ССД

Аутоантитіла до антигенів	HLA	Клінічні особливості
Антитопоізомеразні Scl-70 (топоізомераза-1)	DR5 (DR11), DR3/DRw52, DQ7	Дифузна ССД, швидко прогресуючий перебіг, фіброз легень
Антицентромерні (центромери)	DR1, DR11, DR4, DQB1	Лімітована ССД, повільно прогресуючий перебіг
Анти-PM-Scl	DR3/DRw52	Легенева гіпертензія, перехресний (overlap) синдром: ССД-поліміозит / дерматомиозит, підгострий перебіг, ураження м'язів

Поряд з інфекцією (ретро-, герпесвіруси тощо), вакцинацією, переохолодженням, вібрацією, травмами (зокрема, хірургічними втручаннями), стресами й ендокринними змінами (вагітність, пологи, аборт, менопауза) тригерний ефект зумовлюють хімічні агенти (промислові, побутові, аліментарні, медикаментозні).

Існує взаємозв'язок ССД і злоякісних пухлин; крім розвитку різних варіантів псевдосклеродермічного паранеопластичного синдрому при злоякісних новоутвореннях можливим є також виникнення в онкологічних хворих типової форми ССД.

Патогенез. Основні патогенетичні механізми ССД (рис. 1):

- патологічне фіброзоутворення;
- імунні розлади;

• порушення мікроциркуляції.

Центральне місце в патогенезі ССД належить процесам посиленого колагено- і фіброзоутворення. Доведено, що властиві захворюванню індуративні зміни шкіри (так само, як і фіброз вісцеральних органів) зумовлені значним посиленням біосинтезу колагену фібробластами, подальшим збільшенням неофібрилогенезу. Більше того, виявлено надмірну продукцію фібронектину і глікопротеїну. Активацію фібробластів у хворих на ССД підтверджено шляхом гібридизації клонів cDNA in situ.

Фенотипічно стійка гіперфункція склеродермічних фібробластів із посиленням біосинтезу колагену та неофібрилогенезу, збільшення вмісту фібронектину та інших компонентів матриксу, функціональна та структурна дефектність клітинних мембран і рецепторів спричиняють відносну автономність фібробластів при ССД. Припускають первинний чи індукований метаболічний дефект фібробластів, який реалізується під впливом екзогенних чинників (мутантний ген фібриліну); порушення апоптозу при ССД є можливим чинником селекції фенотипу «склеродермічних» фібробластів. Носійство певних HLA-антигенів зумовлює схильність до продукції різних аутоантитіл (аутоАТ) та формування відповідних клінічних синдромів і субтипів захворювання. При ССД виявлено тісний взаємозв'язок та участь у розвитку склеродермічного процесу принаймні 6 основних видів клітин:

- 1) фібробласти;
- 2) ендотеліоцити;
- 3) гладком'язові – здатні до вазоконстрикції та фібробластної активності;
- 4) імунокомпетентні – Т-лімфоцити та моноцити;
- 5) небезпечні клітини, які активують ендотелій та фібробласти;
- 6) тромбоцити – джерело факторів росту та інших цитокінів.

Міжклітинна кооперація здійснюється за допомогою різних медіаторних систем: молекул адгезії, факторів росту – трансформуючих, тромбоцитарних і фібробластних (TGFβ, PDGF, FGFβ), фактора некрозу пухлини (TNF), ендотеліну-1 та інших вазоактивних пептидів, інтерферонів та інтерлейкінів (1, 2, 4, 6, 8), частина з яких потенційно мають фіброгенний ефект.

Важливою ланкою патогенезу ССД є мікроциркуляторні порушення, ураження судинної стінки, зміни реологічних властивостей крові (збільшення агрегації еритроцитів, тромбоцитів, вазоконстрикція, мікротромбоз) з розвитком СР. При цьому першою уражається базальна мембрана судин та ендотелій, далі спостерігається потовщення інтими, що супроводжується зменшенням внутрішнього діаметра судин, їх облітерацією, підвищеною

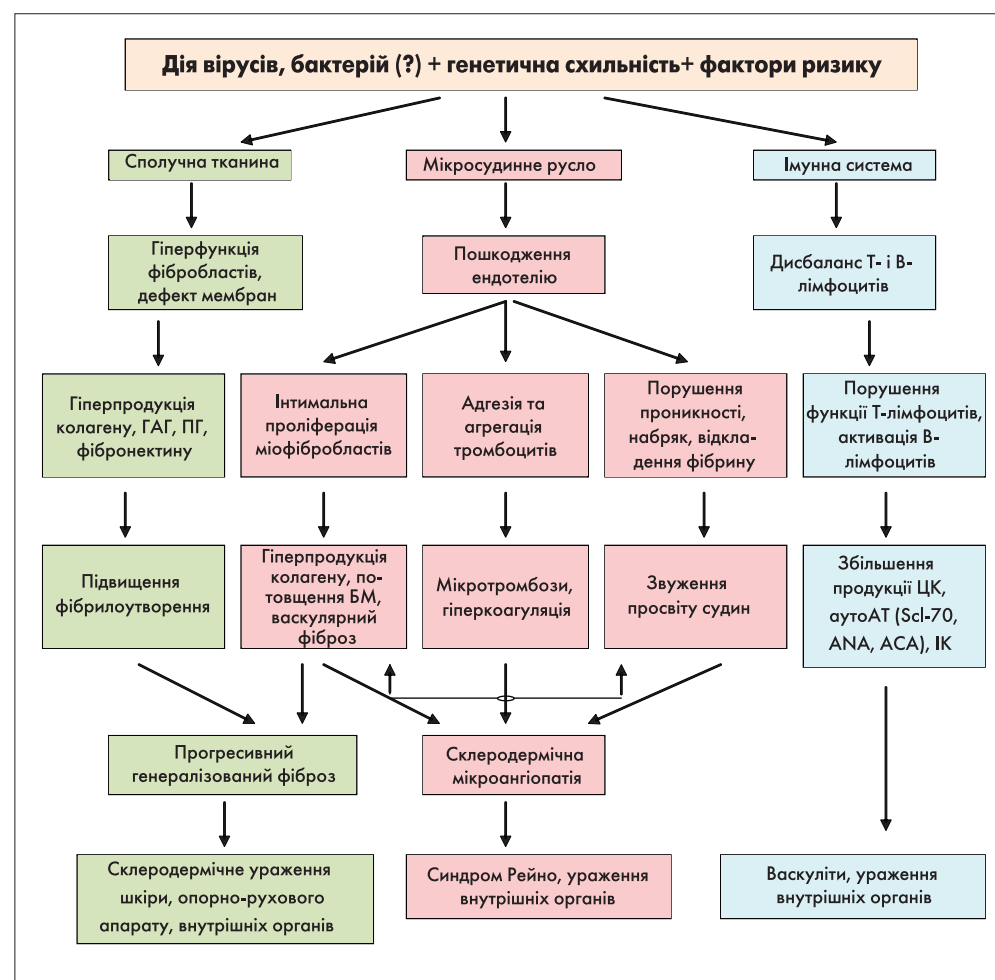


Рис. 1. Патогенез ССД

чутливістю і здатністю до вазоконстрикції малих судин. У процесі облітерації малих судин посилюється стан ішемії шкіри та внутрішніх органів. Окрім облітерації судин, у розвитку ішемії органів певну роль відіграє судинний спазм, у формуванні якого беруть участь вазоактивні субстанції (ендотелін-1), а також дефіцит судинорозширювальних нейропептидів, активація тромбоцитів із збільшенням виділення тромбоцитарного фактора росту та подальшою проліферацією фібробластів і синтезом колагену.

На фоні ураження стінки судин спостерігаються зміни внутрішньосудинних плазменних і клітинних властивостей крові: підвищення в'язкості крові, тенденція до гіперкоагуляції, пригнічення фібринолізу та агрегації формених елементів, підвищення вмісту білкових макромолекул і розвиток синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдрому), що супроводжується ішемічними та некротичними локальними змінами. Ураження ендотелію призводить до активації гіперактивних фібробластів із посиленням біосинтезу колагену та інших компонентів сполучної тканини і розвитком регіонального або генералізованого фіброзу. При ССД ендотеліальна активація супроводжується запальними змінами і фіброзом, що зумовлює прогресування обструктивної васкулопатії і в підсумку – виражену дисфункцію і пошкодження внутрішніх органів.

Важливу роль у прогресуванні аутоімунного процесу при ССД відіграють також аутоАТ IgG-ізо типу, причому цитотоксична активність сироваток щодо молекул і клітин-мішеней сполучної тканини визначається не лише афінністю та ідіотипічним спектром аутоАТ, а й співвідношенням у популяції таких аутоАТ високо- і

Продовження на стор. 58.

А.С. Свінціцький, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Сучасні засади діагностики та лікування системної склеродермії

Продовження. Початок на стор. 57.

низокоавідних фракцій, коли високоавідні а уоАТ IgG-ізо типу полівалентно зв'язуються з епітопами антигену і призводять до реалізації ефektorних функцій АТ.

Класифікація. Асоціацією ревматологів України (2004) до використання рекомендовано класифікацію ССД, наведену в таблиці 2.

За наявності ураження серця, легень, нирок та опорно-рухового апарату рекомендується вказувати функціональну недостатність (серцева, дихальна, ниркова, суглобів тощо) відповідно до існуючих класифікацій.

Провідні світові експерти пропонують виділяти у клінічній практиці такі форми ССД:

1) обмежена (лімітована) форма:

- розвивається поступово, прогресує повільно, але постійно; ураження шкіри обмежене ділянкою обличчя та кистей/стоп;
- першим проявом зазвичай є СР, який може випереджати появу інших симптомів хвороби на 3-12 років;
- судинні симптоми (СР, виразкування пальців, телеангіектазії) часто домінують у клінічній картині від самого початку хвороби, а органні ускладнення (порушення ковтання, інтерстиційна хвороба легень, легенева гіпертензія) з'являються пізніше;
- одним із варіантів є CREST-синдром: підшкірний кальциноз (calcinosis), феномен Рейно (Reynaud phenomenon), порушення моторики стравоходу (esophageal motility disorders), склеродактилія (sclerodactyly) і телеангіектазії (teleangiectasis); виявляються антицентромерні антитіла;
- спостерігаються підвищені рівні прозапальних цитокінів, антитіл до ДНК, стимуляція фібробластів; велике значення в регуляції профіброзних аспектів вродженої імунної активації відіграють трансформуючий фактор росту β (TGFB) у присутності епідермального фактора росту (EGF);
- при вільнорадикальному окислюванні нейтрофілів пацієнти з локалізованою склеродермією мають дисфункції кількості лімфоцитів CD³⁺, CD⁴⁺, CD^{11b+} при підвищеній кількості лімфоцитів CD⁸⁺, CD¹⁶⁺, а також маркерів активації CD¹⁹⁺, CD²⁵⁺, CD⁸⁵⁺ і HLA-DR⁺-клітин;
- прогноз відносно сприятливий: 10-річна виживаність становить понад 80%;

2) дифузна форма:

- початок хвороби зазвичай раптовий, характеризується симетричним потовщенням шкіри обличчя, тулуба, кінцівок протягом року, а також швидким залученням до патологічного процесу внутрішніх органів

(інтерстиційне ураження легень) і подальшим швидким прогресуванням;

- шкірні зміни, судинні і суглобові симптоми з'являються майже одночасно або з невеликим відривом у часі (зазвичай до року);
- реєструють ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), міокарда, нирок;
- спостерігається значна редукція капілярів нігтьового ложа з формуванням аваскулярних ділянок (за даними капіляроскопії нігтьового ложа); виявляються антитіла до топоізомерази-1 (Scl-70);
- тяжкі органні ускладнення (інтерстиційна хвороба легень, склеродермічний нирковий криз, ураження міокарда, ускладнення з боку ШКТ) з'являються вже на початку хвороби;
- може виникати тертя сухожилків; антицентромерні антитіла не визначаються;
- через декілька років перебіг хвороби стабілізується, а шкіра може поступово стоншуватися;
- прогноз є серйозним: 10-річна виживаність становить 40-60%.

Відмінності обмеженої та дифузної шкірних форм ССД представлено в таблиці 3;

3) ССД без шкірних змін (вісцеральна форма):

- типові прояви з боку внутрішніх органів і систем із супутніми характерними органними змінами (виявляються феномен Рейно, ознаки легеневого фіброзу, гострої склеродермічної нирки, ураження серця та ШКТ);

- наявність змін серологічних показників, властивих для ССД: антинуклеарні антитіла (Scl-70, нуклеолярні);
- відсутність шкірних змін;

4) перекресна форма (overlap syndrome) – синдром поєднання клінічних ознак ССД із симптомами іншого ЗССТ (найчастіше РА, дерматомиозит, СЧВ, змішане захворювання сполучної тканини – ЗЗСТ);

5) синдром значного ризику розвитку ССД (прескле-родерма):

- СР;
- ознаки, властиві для ССД при капіляроскопії, та специфічні для ССД ANA (А СА, Scl-70 або протиядерцеві антитіла);
- відсутність затвердіння шкіри й органних змін;
- у близько 65% осіб із цим синдромом протягом 5 років розвивається ССД (переважно обмежена форма).

Клінічна картина. Ураження шкіри є основним симптомом, проте спостерігається не у всіх пацієнтів із ССД, особливо на початку захворювання. Шкірні зміни при ССД проходять три стадії: щільного набряку, індурації та атрофії. Під час I стадії виявляють набряк шкіри, почервоніння або блідість. Ця стадія незабаром переходить у другу, найбільш тривалу – стадію індурації або фіброзу: шкіра стає сухою, гладкою, спаяною з прилеглими тканинами, іноді спостерігається її пігментація або кератоз; стає чітким судинний малюнок, з'являються телеангіектази, переважно на обличчі та грудях. Третя стадія – стадія атрофії – характеризується значним стоншенням шкіри, пігментацією, водночас спостерігається атрофія прилеглих тканин.

Шкіра обличчя стає натягнутою, обличчя – маскоподібним, амімічним, ніс загострюється («пташиний дзьоб»), ніздрі натягуються, губи стоншуються, шкіра навколо них збирається в складки, які спрямовані до ротової щілини («кисетний шов»). З часом хворий втрачає здатність широко відкривати рот, що може залежати і від

ураження скронево-нижньощелепних суглобів. Характерні трофічні порушення (алопеція, оніходистрофія, трофічні виразки та рубчики, ангідроз, гіперкератоз шкіри). Поступове ураження шиї та грудної клітки викликає у хворого відчуття «панцира», виникає поверхневе дихання та задишка. При дифузній формі ССД ураження шкіри на різних ділянках інколи бувають різного ступеня вираження та стадії патологічного процесу, тотальне залучення шкіри тулуба й кінцівок призводить до муміфікації та кахексії («живі мошії») (рис. 2). Ураження шкіри (шкірний склероз) є одним із перших клінічних



Рис. 2. Симптом муміфікації – «живі мошії», остеоліз дистальних фаланг при ССД

проявів хвороби, що спричиняє страждання хворого. Приєднання вісцеральної патології суттєво погіршує прогноз і зумовлює значне зниження якості життя у цієї категорії пацієнтів.

Часто уражаються слизові оболонки (хронічний кон'юнктивіт, атрофічний риніт, фарингіт, стоматит). У 5-20% хворих виникає синдром Шегрена, який включає:

- лімфаденопатію – регіонарну (збільшення підщелепних, шийних, надключичних лімфовузлів) або генералізовану;
- збільшення привушних слинних залоз, зазвичай – двобічне («мордочка хом'яка»); сухість носової частини глотки, сухі кірки в носі та евстахієвій трубці, сухість голосових зв'язок, осиплість голосу;
- лімфоїдну інфільтрацію паренхіми слинних і слюзових залоз із їх атрофією;
- сухість слизових оболонок порожнини рота (рис. 3), очей з розвитком ксерофтальмії та ксеростомії («сухий катар»);



Рис. 3. Синдром Шегрена при ССД

- рецидивні артралгії з незначною вранішньою скутістю; у третини хворих – міалгії;
- дисфагію (зумовлену ксеростомією та гіпокінезією), шлункову диспепсію (важкість в епігастрії після їди, відрижка повітрям, нудота, зниження апетиту);
- у 60-70% хворих – розвиток хронічного атрофічного гастриту, ахлоргідрії; виникнення токсичного гепатиту.

Ураження опорно-рухового апарату. Суглобовий синдром може бути ранньою ознакою, розвивається майже у всіх хворих на ССД, буває трьох варіантів: 1) поліартралгії; 2) поліартрит – переважно з ексудативно-проліферативними чи фіброзними змінами; 3) периартрит – здебільшого зі слабо вираженим больовим синдромом, з розвитком контрактур (м'якотканинного походження) та дефігурації суглобів («пташина лапка», ревматоїдоподібна артропатія за типом Жаку) (рис. 4). Ураження м'язів при ССД проявляється переважно у вигляді інтерстиційного міозиту, що супроводжує фіброзуючі процеси в суглобах і м'язових тканинах (при цьому м'язи ущільнені, напружені, з часом атрофуються), та поліміозиту із первинними запально-дегенеративними та некротичними змінами м'язових волокон, що проявляється міалгіями, м'язовою слабкістю та скутістю,

Таблиця 2. Клінічна класифікація ССД (Асоціація ревматологів України, 2004)	
За характером перебігу	<ul style="list-style-type: none"> • гострий (швидкопрогресуючий) • підгострий • хронічний
За стадією розвитку	<ul style="list-style-type: none"> • I (початкова) • II (генералізована) • III (термінальна)
За ступенем активності	<ul style="list-style-type: none"> • відсутня (0) • низька (I) • помірною (II) • висока (III)
За клінічною формою	<ul style="list-style-type: none"> • системна (дифузна) склеродермія • вогнищева (лімітована, обмежена) склеродермія • перекресний (overlap) синдром: ССД + дерматомиозит тощо
За клініко-морфологічною характеристикою уражень	<ul style="list-style-type: none"> • шкіра та судини: щільний набряк, індурація, атрофія, гіперпігментація, телеангіектази, СР, улцерация • опорно-руховий апарат: артралгії, поліартрит (ексудативний чи фіброзно-індураційний), контрактури, поліміозит, кальциноз, остеоліз • серце: інтерстиційний міокардит, кардіосклероз, вада серця (частіше – недостатність мітрального клапана), перикардит • легень: інтерстиційна пневмонія, фіброзний альвеоліт, двобічний базальний пневмосклероз (компактний або кістозний), плеврит • нирки: гостра нефропатія (склеродермічний нирковий криз), хронічна нефропатія • нервова система: тригемініт, полінейропатія • травна система: езофагіт, дуоденіт, коліт, гастрит, синдром порушення всмоктування, панкреатопатія • ендокринна система: гіпотиреоз

Таблиця 3. Диференційна діагностика між обмеженою та дифузною шкірними формами ССД		
Критерій	Обмежена шкірна форма	Дифузна шкірна форма
Фіброз шкіри	Ділянки, розташовані дистальніше ліктів і колін, можливе ураження обличчя	Ділянки, розташовані проксимальніше ліктів і колін; можливе ураження обличчя
Типова форма ураження легень	Легенева артеріальна гіпертензія	Інтерстиційне ураження легень
Характерне ураження внутрішніх органів	Тяжка форма гастроєзофагеального рефлюксу та СР	Гостра склеродермічна нефропатія
Результати фізикального обстеження	Телеангіектазії, кальциноз шкіри, склеродактилія, ускладнення ішемії пальців	Шум тертя сухожил'я, пігментні зміни

гіперферментемією. Ураження суглобів і м'язів за типом РА та склерозивного міозиту – не лише частий клінічний синдром, а й одна з основних причин ранньої інвалідності хворих на ССД.



Рис. 4. Ураження кистей при ССД: склеродактилія, симптом «пташині лапки»

Досить характерною ознакою ССД є остеоліз нігтьових фаланг кистей, унаслідок чого розвиваються деформації та укорочення кистей. При цьому кальцифікація м'яких тканин спостерігається у 30% хворих, переважно в тканинах пальців рук та периартикулярно – навколо ліктьових, плечових, кульшових суглобів, у підшкірній клітковині, інколи за ходом фасцій, сухожиль; поверхневі білі вогнища кальцифікатів просвічуються крізь шкіру (синдром Тіб'єржа-Вайссена) (рис. 5).



Рис. 5. Відкладення кальцинатів біля малих суглобів кистей (симптом Тіб'єржа-Вайссена)

Одним із найбільш ранніх і практично постійних проявів ССД є СР. На початку хвороби СР проявляється епізодично, залучаються дистальні відділи кількох пальців рук, а потім і повністю кистей, стоп, рідше – носа, губ, вух. З часом на кистях розвиваються згинальні контрактури, а згодом – склеродактилія, акросклероз, через остеоліз окремих фаланг вкорочуються пальці.

Ідіопатичний, або первинний, СР зазвичай виникає у дівчаток підліткового віку і не супроводжується ішемічними ускладненнями. Вторинний СР, навпаки, розвивається пізніше і часто призводить до ураження тканин. Під час фізичального обстеження при вторинному СР можна виявити ціаноз та ознаки ішемічного ураження пальців (рис. 6), у тому числі появу плям, видимих капілярів на нігтьовому ложі та pterygium inversus unguis (зрощення дистального ложа нігтя з вентральною поверхнею нігтьової пластинки) (табл. 4).



Рис. 6. Кисті хворої на обмежену форму ССД, СР

Ураження травної системи виникає у 60-70% пацієнтів із ССД. До патологічного процесу можуть залучатися всі відділи травного тракту, але найчастіше – стравохід і кишечник.

Зміни стравоходу є ранніми ознаками ССД практично у всіх хворих (у 50% з них – безсимптомні). Під час рентгенологічного дослідження виявляють порушення моторики стравоходу, регургітацію їжі у стравохід, рефлюкс-езофагіт. Дисфагія дещо зменшується при ковтанні у вертикальній позиції та посилюється в міру прогресування

хвороби. Майже 2/3 пацієнтів висловлюють такі скарги вже на ранньому етапі розвитку хвороби, а в низці випадків вони навіть передують шкірним змінам.

Ураження шлунка супроводжується частим блюванням, тонкої кишки – здуттям, розпиранням, болям, а згодом – порушенням всмоктування, діареєю, зменшенням маси тіла.

У 30% хворих виявляють ураження порожнини рота: атрофію сосочків язика з подальшим порушенням смаку, зазубнення слизової оболонки ямкових відростків, атрофію щільної пластини і запалення ясен, що призводить до втрати зубів.

Кровотечі з уражених судин верхнього відділу травного каналу є основною причиною розвитку анемії у пацієнтів із ССД.

Під час клінічного обстеження найчастіше виявляють помірну гепатомегалію або гепатолієнальний синдром, симптоми первинного біліарного цирозу печінки, іноді – з ознаками портальної гіпертензії. Рідше розвивається фіброз підшлункової залози з недостатністю її секреторної функції.

Ураження серцево-судинної системи є одним з основних вісцеральних проявів. Склеродермічний кардіосклероз клінічно характеризується помірним болям у ділянці серця, задишкою, екстрасистолією, приглушенням тонів і систолічним шумом на верхівці, розширенням серця вліво. Серцева недостатність розвивається рідко. Ураження пристінкового ендокарда спостерігається майже у всіх пацієнтів, інколи виникає фібропластичний ендокардит.

Ураження легень характеризується клініко-рентгенологічною симптоматикою базального, а надалі – і дифузного пневмосклерозу. Особливостями пневмосклерозу при ССД є раннє ураження судин із розвитком симптоматики легеневої гіпертензії та навантаження на праві відділи серця, хронічний сухий кашель. Рентгенологічно виявляють характерне посилення легеневого малюнка, його деформацію. Під час комп'ютерної томографії легень з високою роздільною здатністю реєструють грубу, тяжисту або кістозну перебудову легеневої тканини («стілникові» легені) (рис. 7).

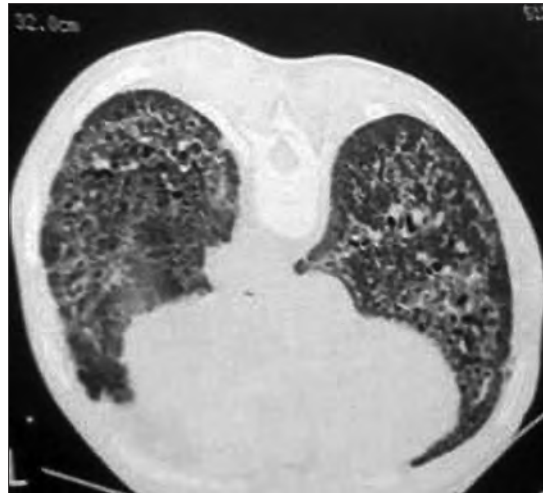


Рис. 7. Двобічний базальний пневмофіброз («кістозні легені» у хворої на ССД)

У третини хворих виникає ураження нирок, переважно у вигляді сечового синдрому (СС). До впровадження у клінічну практику інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту найвищий рівень смертності спостерігався при такому у складненні ССД, як гостра склеродермічна нефропатія (справжня склеродермічна нирка, склеродермічний нирковий криз). Це ускладнення розвивається у 3-10% усіх хворих із ССД

Таблиця 4. Характеристика первинного та вторинного СР		
Ознака	Первинний СР	Вторинний СР
Стать	Жінки	Чоловіки або жінки
Вік появи синдрому	Підлітковий	Дорослий (у типових випадках)
Тяжкість симптоматики	Легка або середньої тяжкості	Тяжка або середньої тяжкості
Результати фізичального обстеження	Норма	Патологія капілярів нігтьового валика (капіляри найкраще візуалізуються за допомогою отоскопа); поява плям або виразок на нігтях; pterygium inversus unguis
Патологічні результати лабораторного обстеження	Антинуклеарні антитіла відсутні або їх титр низький	Титр антинуклеарних антитіл низький/високий
Розвиток ішемічних ускладнень	Рідко	Часто

та у 10-20% пацієнтів із швидкопрогресуючою дифузною шкірною формою ССД. При цьому найвищий ризик спостерігається протягом перших трьох років захворювання. До інших факторів ризику належать застосування кортикостероїдів у високих дозах (понад 15 мг на добу), наявність шуму тертя сухожиль, безсимптомного випоту в перикарді, поява анемії, похилий вік та вагітність. При гострій нефропатії у хворих раптово підвищується рівень артеріального тиску, що супроводжується прогресуючою олігурічною нирковою недостатністю з протеїнурією, мікроангіопатичною анемією та мікрогематурією. У 10-15% пацієнтів з гострою нефропатією артеріальний тиск нормальний, але порівняно з початковим рівнем він підвищений. Тому для ранньої діагностики гострої нефропатії дуже важливо регулярно вимірювати рівень артеріального тиску.

У хворих на ССД можливим є розвиток вторинного антифосфоліпідного синдрому, який у разі рецидивуючої втрати вагітності варто верифікувати за наявності відповідних додаткових проявів. З огляду на вищевикладене раціональною є оцінка стану антифосфоліпідних антитіл у пацієток із ССД перед зачаттям і, безумовно, у разі безпліддя чи невиношування вагітності.

У перебігу ССД виділяють такі варіанти. Для хронічного (найбільш частого) перебігу ССД притаманні прогресивні вазомоторні порушення у вигляді СР та зумовлені ним трофічні розлади. У подальшому у клінічній картині переважають вазомоторні порушення з поступовим розвитком ущільнення шкіри, утворенням контрактур, остеолізом і повільно прогресуючими склеродермічними змінами внутрішніх органів, переважно стравоходу. П'ятирічна виживаність сягає 88%.

Підгострий перебіг характеризується появою шільного набряку шкіри з подальшою індурацією, рецидивного поліартриту, рідше – міозиту з міастенічним синдромом, полісерозиту, вісцеральної патології (інтерстиційної пневмонії з розвитком пневмосклерозу, міокардиту, склеродермічного езофагіту й ураження всіх інших кишок, патології нирок за типом склеродермічної нирки) на фоні нерізно виражених вазомоторних трофічних порушень. Для 75% хворих виживаність становить 5 років.

Гострий перебіг характеризується тяжкими периферійними та вісцеральними ураженнями з розвитком функціональної недостатності органів уже в перші місяці хвороби, ранньою генералізацією процесу, неухильним прогресуванням і летальним наслідком упродовж двох років; при цьому п'ятирічна виживаність становить лише 4%.

Стадії захворювання:

I – переважно суглобові прояви при підгострому перебігу та вазоспастичні – при хронічному;

II – стадія генералізації процесу, характеризується полісиндромністю та полісистемністю ураження багатьох органів і систем;

III – термінальна з переважанням тяжких склеротичних, дистрофічних або судинно-некротичних процесів, нерідко з порушенням функції одного або більше органів.

У формуванні клінічної гетерогенності ССД велике значення мають стать і вік хворих. При розвитку ССД у чоловіків переважає гострий чи підгострий перебіг, дифузна клінічна форма. Удвічі частіше, ніж у жінок (зокрема в дебюті), спостерігаються поширені шкірні, здебільшого індуративні, зміни із супутньою суглобово-м'язовою симптоматикою (частий розвиток контрактур та асоціація із синдромом поліміозиту). СР у дебюті ССД у чоловіків реєструють лише в 35% випадків, проте загалом спостерігаються типові виражені порушення мікроциркуляції. Характерними вісцеральними проявами є ураження серця з порушеннями ритму та провідності, інтерстиційний легеневий фіброз та легенева гіпертензія.

При ССД із пізнім дебютом (в осіб віком понад 50 років) переважно спостерігаються лімітовані шкірні прояви (75%) – частіше не індуративні, а атрофічні, при цьому характерними є тяжкі ішемічні ураження кінцівок, частий та швидкий розвиток вісцеральної патології (прогресуюче ураження міокарда із систоло-діастолічною дисфункцією лівого шлуночка, залученням клапанів серця, легень – із швидким розвитком легеневої гіпертензії – в перші 3 роки хвороби). Більш рідкісним є поєднання ССД з іншими СЗСТ та синдромом Шегрена, більш частим – з ОА. Генез судинно-вісцеральних уражень змішаний: у його основі лежать як склеродермічні мікроциркуляторні порушення та фіброз, так і супутні стани – артеріальна гіпертензія, атеросклероз. Таким чином, при пізньому дебюті ССД лімітований шкірний синдром втрачає своє класифікаційне та прогностичне значення, оскільки нерідко поєднується з гострим перебігом та ураженням життєво важливих органів.

Список літератури знаходиться в редакції.

37

Л.В. Хіміон, д.м.н., завідувач кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, О.А. Бур'янов, д.м.н., професор, завідувач кафедри травматології та ортопедії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, С.В. Данилюк, к.м.н., О.Б. Яценко, к.м.н., Л.О. Смоліна, Г.О. Гаврилюк, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Досвід застосування збагаченої тромбоцитами плазми в лікуванні остеоартрозу колінних суглобів

Згідно з даними світової медичної статистики одним із найбільш поширених та соціально значущих ревматичних захворювань є остеоартроз (ОА). Кількість випадків захворювання та вартість лікування щорічно зростають у глобальному масштабі, спонукаючи і науковців, і практиків до пошуків нових методів лікування. Так, очікується, що до 2030 року потреба населення США у проведенні ендопротезування колінних суглобів з приводу ОА зросте на 640%, а витрати на фармакологічне, реабілітаційне та хірургічне лікування ОА лише цієї локалізації – на мільярди доларів.

З огляду на глобальне постаріння населення так званих цивілізованих країн світу, а також відому тенденцію до «омолодження» ОА кількість пацієнтів, які потребуватимуть як терапевтичного, так і хірургічного лікування ОА, неухильно зростатиме. Водночас, незважаючи на проведення масштабних експериментальних і клінічних досліджень, на сучасному етапі практикуючий лікар не має засобів консервативного лікування ОА, які здатні достовірно позитивно впливати на біохімічні та імунізапальні чинники, що лежать в основі патогенезу і прогресування дегенерації хряща при ОА.

Згідно із сучасними уявленнями прогресуючий перебіг ОА пов'язаний із розвитком у хрящовій тканині стійкого дисбалансу між прозапальними (фактор некрозу пухлин (ФНП), інтерлейкіни (ІЛ) 1 α , 1 β) і протизапальними цитокинами (ІЛ-10, ІЛ-4, ІЛ-1R α) у бік переважання прозапальних факторів, що призводить до активації протеолітичних ферментів і прогресуючої деструкції суглобового хряща. Крім того, відносно ОА колінних суглобів доведено залучення до патологічного процесу субхондральної кістки, синовії, зв'язок, капсули суглоба і, можливо, сенсорних нервових закінчень. На жаль, на сучасному етапі не існує фармакологічних засобів, які реалізують достовірно підтверджений позитивний вплив на зазначений комплекс імунізапальних, біохімічних та біомеханічних чинників, задіяних у розвитку і прогресуванні дегенерації суглобового хряща. Тому на сьогодні надзвичайно актуальними завданнями є пошук та оцінка ефективності нових методів лікування й попередження прогресування ОА, особливо таких, які мають комплексний вплив на суглобові тканини, відрізняються економічністю та простотою використання, оскільки лікування нескладного ОА має відбуватися в умовах первинної ланки системи охорони здоров'я.

У контексті вищенаведених міркувань нашу увагу привернув порівняно новий метод лікування ОА, що пов'язаний із внутрішньосуглобовим введенням аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми (АЗТП).

Згідно з опублікованими даними вперше АЗТП було використано в 1987 р. під час операції на серці М. Феррарі як аутологічний компонент для швидкого загоєння післяопераційних ран. У середині 1990-х років спостерігалось значне поширення застосування методу в терапії спортивних травм і для уповільнення прогресування кістково-хрящових дефектів. Ефективність введення АЗТП у таких випадках довели лікарі спортивної медицини, які використовували АЗТП в лікуванні та відновленні олімпійських спортсменів. Отримані ними дані були опубліковані в журналі Американської медичної асоціації; водночас доступні і

позитивні результати застосування АЗТП спеціалістами з Європи.

АЗТП – це біологічний продукт, отриманий із крові людини, із значним вмістом тромбоцитів у невеликій кількості плазми. Якщо трактувати дослівно, то терміном «збагачена тромбоцитами плазма» позначають плазму, у якій концентрація тромбоцитів перевищує фізіологічну норму. У нормі кількість тромбоцитів у крові дорослої людини коливається від 150 до 350-400 тис./мкл і в середньому становить 200 тис./мкл. Тромбоцити – це дрібні без'ядерні клітини крові, які відіграють основну роль у процесах гемостазу, а також містять різні білки, цитокини та інші біоактивні чинники, у тому числі так звані фактори росту, які стимулюють і регулюють основні ланки процесу регенерації при ушкодженнях різних тканин. Збагачена тромбоцитами плазма – це плазма, яка містить близько 1 млн/мкл тромбоцитів (не менше 700 тис./мкл); у такій плазмі міститься в 3-5 разів більше факторів росту, ніж у цільній крові.

Нині АЗТП досить широко використовується для прискорення репарації м'язів, сухожиль після травм та в разі їх ускладнень (хронічних виразок, тендінопатій); у стоматології та хірургії шлечно-лицьової ділянки; пластичній хірургії і корекційній косметології.

В усіх випадках теоретичним базисом для використання АЗТП є в наявності у тромбоцитах у значній концентрації факторів росту та цитокинів, які регулюють процеси відновлення й репарації різних тканин організму, включаючи регуляцію міграції та проліферації клітин, ангиогенез, управління процесом запалення та синтезу колагену.

Крім того, тромбоцитарна аутоплазма модулює і регулює функцію первинних факторів росту. Згадана властивість відрізняє фактори росту тромбоцитарної аутоплазми від рекомбінантних факторів росту, кожен з яких відповідає за окремий механізм регенерації та знаходиться в системі складного й багатосходинового регулювання каскаду ключових клітинних процесів, таких як клітинна проліферація, хемотаксис, диференціація та ангиогенез. У таблиці 1 перераховано основні фактори росту, що містяться у збагаченій тромбоцитами плазмі, і їх відомі функції. Зазначені фактори виділяються разом із цитокинами (такими як ІЛ-1 і ФНП) під час руйнування мембрани клітинних елементів з α -гранул тромбоцитів. Основні цитокини, виявлені в тромбоцитах, включають: трансформуючий фактор росту β (TGF- β), тромбоцитарний фактор росту (PDGF), інсуліноподібний фактор росту (IGF-I, IGF-II), фактор росту фібробластів (FGF), епідермальний фактор росту (EGF), фактор росту ендотелію судин (VEGF або PDAF), фактор росту ендотеліальних клітин (PDEGF) і плацентарні ростові фактори (PLGF-1/-2); тромбо-спондин, остеоонектин.

АЗТП отримують за допомогою різноманітних, але однотипних і загалом нескладних методів – шляхом центрифугування венозної крові пацієнта, при якому відбувається сепарація плазми із підвищеним вмістом тромбоцитів від інших клітинних елементів крові (іноді застоується плазма, що містить як тромбоцити, так і лейкоцити). Процес не потребує вартісного спеціального обладнання чи тривалого навчання медичного персоналу, не займає багато часу, а отже, за визнанням багатьох науковців та клініцистів, є недорогим, простим, ефективним та мінімально інвазивним методом одержання «коктейлю» із власних факторів росту та цитокинів у високій концентрації для подальшого використання з метою відновлення різноманітних тканин організму на молекулярно-клітинному рівні. Окрім ростових факторів, АЗТП містить низку біологічно активних субстанцій, які чинять протизапальну, антибактеріальну і фунгіцидну дію, що може мати позитивний ефект при лікуванні ОА.

Свідченням зростання інтересу вчених до потенціалу застосування АЗТП є збільшення з року в рік кількості наукових публікацій з цієї проблеми. При цьому важливо наголосити на наявності не лише клінічних спостережень, а й експериментальних досліджень. Так, в експерименті на клітинних лініях хондробластів і синовіоцитів людини Е.А. Sundman і співавт. продемонстровано, що АЗТП порівняно з гіалуроновою кислотою не лише зменшує вміст у тканинах найбільш активного прозапального цитокину – ФНП, а й достовірно знижує експресію гена MMP-13 у синовіоцитах (ген індукуює синтез металопротеїназу), завдяки чому можна теоретично припустити інгібуючий вплив на деградацію хряща;



Л.В. Хіміон

водночас у ліній клітин після додавання АЗТП виявлено підвищення експресії генів, що індукують синтез колагену, отже, можливо, і in vivo збагачена тромбоцитами плазма має позитивний вплив як на уповільнення деструкції, так і на пришвидшення відновлення суглобових тканин, у тому числі хряща. Цікавою знахідкою цього експериментального дослідження стало виявлення стимулюючого впливу АЗТП на синтез ендогенної гіалуронової кислоти синовіоцитами, що при клінічному застосуванні може забезпечити виражений лікувальний та профілактичний ефект у пацієнтів з ОА.

В експериментальному дослідженні El-Sharkawy і співавт. (2007) продемонстровано виражений протизапальний вплив АЗТП на культуру моноцитів, що проявлявся у пригніченні синтезу прозапальних цитокинів моноцитами та збільшенні продукції протизапальних факторів у разі обробки клітин збагаченою тромбоцитами плазмою. Схожі ефекти при використанні АЗТП із культурою хондроцитів із змодельованим запаленням (за допомогою ІЛ-1) отримано й іншими дослідниками (van Buul G.M. et al., 2011): на цій експериментальній моделі ОА продемонстровано зменшення ІЛ-1-асоційованого запалення, у тому числі пригнічення активації ядерного фактора каппа В (NF- κ B), що лежить в основі патогенезу прогресування дегенерації хрящової тканини при ОА.

Таблиця 1. Фактори росту, що містяться в збагаченій тромбоцитами плазмі, та їх фізіологічні ефекти

Фактор	Мішень	Функції
PDEGF	Клітини кровеносних судин, клітини зовнішнього шару шкіри, фібробласти і багато інших типів клітин	Клітинний ріст, рекрутмент, диференціація, закриття шкірного дефекту, продукція цитокинів
PDGF-A PDGF-B	Фібробласти, гладком'язові клітини, хондроцити, остеобласти, стовбурові мезенхімальні клітини	Прискорений клітинний ріст, рекрутмент, ріст кровеносних судин, грануляція, секреція факторів росту, формування матриксу колагену і кістки за участю кісткових морфогенетичних білків (BMP)
TGF- β 1	Тканина кровеносних судин, клітини зовнішнього шару шкіри, фібробласти, моноцити, клас TGF, включаючи BMP, остеобласти – вищий рівень TGF- β r	Синтез колагену, пригнічення росту, апоптоз, диференціація, активація
IGF-I, -II	Кістка, кровеносні судини, шкіра та інші тканини; фібробласти	Клітинний ріст, диференціація, рекрутмент, синтез колагену за участю PDGF
VEGF, ECGF	Клітини кровеносних судин	Клітинний ріст, міграція, ріст нових кровеносних судин, антиапоптоз
bFGF	Кровеносні судини, гладкі м'язи, шкіра, фібробласти та інші типи клітин	Клітинний ріст, міграція клітин, ріст кровеносних судин

PD-EGF – епідермальний фактор росту тромбоцитів, PDGF – тромбоцитарний фактор росту, BMP – кістковий морфогенетичний білок, TGF – трансформуючий фактор росту, IGF – інсуліноподібний фактор росту, VEGF – фактор росту ендотелію судин, ECGF – фактор росту ендотеліальних клітин, bFGF – основний фактор росту фібробластів.

Важливі результати щодо сили проти-запального ефекту АЗТП отримано К. Beizel і співавт. (2014), які здійснили порівняльний експеримент на культурі клітин ендотелію умбілікальної вени: культура, що спочатку стимулювалася до виникнення запального процесу, надалі обробляла одним із трьох препаратів – кеторолаком, метилпреднізолоном і АЗТП. Отримані результати дозволили дослідникам дійти висновку, що при перерахуванні протизапального ефекту на тлі застосування метилпреднізолону пригнічення запалення під впливом АЗТП і кеторолаку було співставним.

Окрім низки експериментальних досліджень, ефективність і безпеку застосування АЗТП, зокрема при ОА великих суглобів (найчастіше – колінних), на сьогодні продемонстровано і в клінічній практиці. Так, згідно з даними нових досліджень американських, європейських та російських науковців позитивні результати на тлі використання АЗТП у вигляді локальної терапії отримано при лікуванні хворих на ОА: виявлено зменшення прогресування запального та дегенеративного процесу в суглобах, що супроводжувалося значним покращенням якості життя пацієнтів.

У 2009 році американські дослідники (Т.Е. Foster et al., 2009) опублікували результати подвійного сліпого клінічного дослідження, проведеного за участю двох груп пацієнтів, наголосивши на позитивному ефекті застосування АЗТП в лікуванні ОА колінних суглобів. У цьому дослідженні одна група хворих (n=39) отримувала ін'єкції АЗТП, а друга (n=39) – інтрасуглобові ін'єкції препаратів гіалуронової кислоти. Дослідники виявили, що ін'єкції АЗТП сприяли зменшенню інтенсивності больових відчуттів на 56% і припиненню на час спостереження подальшого прогресування ОА в колінних суглобах у 73% пацієнтів. Автори дійшли висновку, що ефективність лікування ОА колінних суглобів із використанням АЗТП перевищує ефективність застосування препаратів гіалуронової кислоти на ранніх стадіях захворювання.

Одночасно голландські ортопеди з медичного центру Еразмус на чолі з Р. де Восом провели дещо інше дослідження щодо АЗТП. Було відібрано 54 пацієнти віком 20-35 років та подібними скаргами (на біль в ахілловому сухожилку після травми). Хворих розподілили на дві групи. Перша група отримувала плацебо (фізіологічний розчин), а друга група – АЗТП у вигляді 3 ін'єкцій з інтервалом 7 днів кожна. На підставі результатів оцінки стану пацієнтів обох груп через 6, 12 та 24 тижні колективом дослідників було зроблено висновок про ефективність та безпеку застосування АЗТП в комплексній консервативній терапії ушкоджень ахіллового сухожилка.

За даними російських дослідників (В.Л. Брехов, 2007), застосування АЗТП оптимізує процеси репаративного остеогенезу, що покращує результати хірургічного лікування хворих з дефектами кісткової і хрящової (суглобової) тканини, зменшує кількість реостеосинтезів у 7 разів і призводить до скорочення термінів недієздатності на 15%.

К. Akeda і співавт. (2006) повідомили у своїх дослідженнях, що АЗТП може бути використана як джерело факторів росту для стимуляції хондроцитів у хрящових тканинно-інженерних конструкціях у зв'язку з посиленням синтезу протеогліканів та колагену.

Аналіз сучасної бази наукових досліджень щодо застосування АЗТП дозволив Американському коледжу ортопедів рекомендувати використання цього методу в лікуванні ОА колінних суглобів із рівнем доказовості В (так само, як і препаратів гіалуронової кислоти для внутрішньосуглобового введення).

На досить значній кількості хворих на ОА колінних суглобів Wang-Saegusa et al. (312 пацієнтів) і E. Kon et al. (115 пацієнтів) було продемонстровано значне покращення основних показників індексу WOMAC після введення АЗТП, яке зберігалось через 6 і 12 міс після закінчення лікування.

Важливі результати щодо ефективності АЗТП при ОА з МРТ-контролем стану суглобового хряща було отримано в дослідженні В. Halpern et al., які свідчать про відсутність прогресування деградації хряща колінних суглобів за даними МРТ протягом року після введення АЗТП.

Таким чином, на сучасному етапі вивчення ефектів АЗТП та визначення найбільш ефективних методик її застосування для лікування ОА є теоретично та клінічно обґрунтованими.

Мета дослідження – визначити ефективність та безпеку застосування АЗТП в комплексному лікуванні хворих на ОА колінних суглобів I-II стадії.

Матеріали і методи

Дослідження проведено на кафедрі сімейної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика та кафедрі травматології та ортопедії НМУ ім. О.О. Богомольця у двох групах пацієнтів із встановленим діагнозом ОА колінних суглобів I-II рентгенологічної стадії (за класифікацією J.H. Kellgren та J.S. Lawtence) у фазі загострення. У дослідження не включали хворих з тяжкими ураженнями внутрішніх органів, які могли вплинути на його результати, пацієнтів з іншими захворюваннями суглобів, травмами та оперативними втручаннями на колінних суглобах. У дослідженні взяли участь 28 хворих – 9 чоловіків (30,8%) та 19 жінок (69,2%), віком 35-55 років (середній вік 44,7±1,2 року), яких розподілили на дві групи. До першої групи

увійшли 14 пацієнтів, які дали згоду на застосування в комплексі лікування ОА, окрім стандартної терапії, трьох внутрішньосуглобових ін'єкцій АЗТП; другу групу становили 14 хворих, які отримували стандартне лікування ОА колінних суглобів I-II ст. згідно з чинними рекомендаціями (EULAR, наказом МОЗ України № 676): нестероїдні протизапальні препарати, лікувальна фізкультура, фізіопродури.

Основні демографічні і клініко-лабораторні характеристики обстежених груп хворих наведено в таблиці 2.

Хворі першої групи, окрім стандартної комплексної терапії, отримали 3 внутрішньосуглобові введення АЗТП з інтервалом 3-4 дні і загальним об'ємом 12-15 мл та середнім вмістом тромбоцитів 860×10^9 /мкл.

АЗТП для внутрішньосуглобових ін'єкцій отримували шляхом центрифугування власної венозної крові пацієнта (9 мл) у вакуумних пробірках із спеціальним гелем протягом 5 хв із швидкістю 3 тис. обертів на хвилину. Після завершення центрифугування всі клітинні елементи крові, окрім тромбоцитів, осідають під шаром гелю. Плазма, що залишається над гелем, збагачена тромбоцитами.

Для оцінки ефективності і безпеки застосування АЗТП усім пацієнтам до початку дослідження та через 1, 3 і 6 міс від початку лікування проведено комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження.

Згідно з рекомендаціями EULAR у якості критеріїв оцінки ефективності лікування під час проведення клінічних досліджень у хворих на ОА рекомендується використовувати індекс WOMAC і індекс Лекена, тому клінічне обстеження всіх пацієнтів передбачало:

- визначення інтенсивності болю в колінних суглобах за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) у мм;
- оцінку функціональних можливостей пацієнта за анкетною WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis index), що містить 24 запитання в 3 розділах: оцінка болю, скутості та функціонального навантаження;
- визначення сумарного альгофункціонального індексу за опитувальником M.G. Lequesne у балах, що включає оцінку болю у спокої і під час ходьби (5 запитань), максимальної відстані під час ходьби (1 запитання) і повсякденної активності (4 запитання).

Лабораторне обстеження включених у дослідження пацієнтів включало:

- загальні аналізи крові та сечі;
- біохімічний аналіз крові (сечова кислота, креатинін, аланінамінотрансфераза – АлАТ, аспаратамінотрансфераза – АсАТ, рівень С-реактивного білка – СРБ).

Інструментальне дослідження передбачало рентгенографію колінних суглобів у двох стандартних проекціях до та через 6 міс від початку лікування.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з визначенням параметричних (критерій Стьюдента) і непараметричних (кореляційний аналіз Спірмена) критеріїв, використовуючи пакет програм Statistica 6,0.

Результати та їх обговорення

Згідно із сучасними рекомендаціями ефективність лікування ОА визначається зменшенням тривалості ранкової скутості, показників активності запального процесу (СРБ), зниженням інтенсивності болю в суглобах за ВАШ та WOMAC і покращенням показників функціональної активності на $\geq 20\%$ від початкових параметрів (Clegg O. et al., 2006; Bob H. et al., 2007; Haynes S., Gemmell H., 2007). На основі цих критеріїв нами здійснено оцінку ефективності застосування АЗТП для лікування ОА колінних суглобів I-II ст. у фазі загострення.

Як свідчать дані, наведені в таблиці 2, на початку дослідження групи хворих істотно не відрізнялися за основними показниками.

Результати клініко-лабораторного обстеження пацієнтів обох груп у динаміці спостереження після проведеного лікування представлено в таблиці 3 і на рисунку 1.

Згідно з даними, наведеними в таблиці 3 і на рисунках 1 і 2, у процесі спостереження та лікування позитивна динаміка інтенсивності болю, показників шкали WOMAC та індексу Лекена спостерігалася в обох групах хворих. Однак у групі пацієнтів, які отримували лікування АЗТП, зареєстровано більш виражену позитивну динаміку больового синдрому (під час оцінювання і за анкетною WOMAC, і за ВАШ), що супроводжувалося досягненням кращих показників функціональних можливостей хворих першої групи при обстеженні через 3 і 6 міс після закінчення курсу терапії.

Функціональний стан пацієнтів першої групи покращився завдяки зменшенню скутості на 23%; больові відчуття під час рухів та після проходження дистанції зменшилися після проведеного лікування на 37,8%; біль і дискомфорт під час підйому та спуску сходами знизилися відповідно на 38,6 і 35%, а також при вставанні з положення сидіння – на 44,1%, що супроводжувалося достовірним скороченням обмежень щоденної діяльності. Важливо зазначити, що в дослідній групі пацієнтів за всіма показниками було досягнуто кращих результатів лікування, які зберігались і після 3 та 6 міс спостереження.

Продовження на стор. 62.

Таблиця 2. Основні характеристики хворих, включених у дослідження

Характеристика	Перша група	Друга група
Жінки, n (%)	9 (32,8)	10 (35,1)
Чоловіки, n (%)	5 (16,4)	4 (15,7)
Тривалість захворювання, років	7,43±1,04	5,88±0,96
Тривалість ранкової скутості, хв	<30 хв	<30 хв
ШОЕ, мм/год	23±1,3	19±0,7
СРБ, мг/л	7,34±0,52	6,92±1,07
Біль за ВАШ, мм	4,1±0,4	4,0±0,6
Сумарний показник індексу WOMAC	55,5±2,8	56,0±3,5
Індекс Lequesne, балів	5,9±0,3	5,7±0,2
Рентгенологічна стадія I, n (%)	6 (46,7)	9 (61,7)
Рентгенологічна стадія II, n (%)	8 (53,3)	5 (38,3)

Таблиця 3. Динаміка показників за анкетною WOMAC у процесі спостереження

Показник	Розділ А (біль у спокої і під час рухів)	Розділ Б (обмеження рухливості)	Розділ В (обмеження у виконанні щоденної діяльності)	Сумарний показник за анкетною WOMAC
Перша група				
До лікування	10,9±1,3	3,8±1,0	40,8±2,2	55,5±2,8
Через 1 міс	6,0±0,2*	2,5±0,3	36,8±1,9	45,3±0,8
Через 3 міс	4,8±0,3*	2,1±0,2*	23,3±1,8	30,2±0,4
Через 6 міс	2,3±0,3*	1,1±0,1*	18,0±1,1	21,4±1,6*
Друга група				
До лікування	10,2±0,9	3,6±0,1	41,2±1,9	55,0±2,5
Через 1 міс	8,03±0,4	3,3±0,2	39,1±2,2	50,4±2,7
Через 3 міс	6,9±0,2	2,5±0,1	27,0±1,7	36,4±2,2
Через 6 міс	4,5±0,3	2,4±0,1	24,6±1,2	31,5±1,2

*p<0,05 порівняно з показниками другої групи.

Л.В. Хіміон, д.м.н., завідувач кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,
О.А. Бур'янов, д.м.н., професор, завідувач кафедри травматології та ортопедії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця,
С.В. Данилюк, к.м.н., **О.Б. Яценко**, к.м.н., **Л.О. Смолина**, **Г.О. Гаврилюк**, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Досвід застосування збагаченої тромбоцитами плазми в лікуванні остеоартрозу колінних суглобів

Продовження. Початок на стор. 60.

На початку дослідження у частини хворих в обох групах (42,9% у першій групі і 35,7% у другій групі) було виявлено підвищений рівень СРБ (на 20-25% від верхньої межі лабораторної норми). У процесі лікування у всіх пацієнтів обох груп рівень СРБ нормалізувався, однак у трьох хворих другої групи під час обстеження через 6 міс знову зареєстровано підвищення цього показника (вище верхньої межі лабораторної норми), що супроводжувалося збільшенням інтенсивності

болю в суглобах і свідчило про загострення ОА. У першій групі пацієнтів зафіксовано стійку нормалізацію рівня СРБ, і клінічних ознак розвитку загострення ОА не було виявлено в жодному випадку протягом 6 міс спостереження, що може свідчити про протизапальний ефект АЗТП.

За даними рентгенологічного дослідження, суттєвої динаміки в розмірі суглобової щілини за період спостереження не зареєстровано.

Аналіз безпеки терапії АЗТП при внутрішньосуглобовому застосуванні

при ОА колінних суглобів не виявив жодного випадку розвитку суттєвих небажаних явищ в обстеженій групі пацієнтів; у трьох хворих після введення АЗТП спостерігалися больові відчуття в місці ін'єкції.

Висновки

• Використання АЗТП у складі комплексної терапії ОА колінних суглобів на ранніх стадіях є патогенетично й експериментально обґрунтованим для покращення ефективності лікування, є дані про можливий позитивний вплив щодо

продовження ремісії та уповільнення деградації суглобового хряща.

• Застосування трьох внутрішньосуглобових ін'єкцій АЗТП при гонартрозі I-II ст. сприяє кращій динаміці больового синдрому, пришвидшує покращення показників функціональної активності пацієнтів та сприяє більш тривалому ефекту від проведеного курсу лікування порівняно із стандартною терапією ОА.

• Локальна терапія АЗТП характеризується доброю переносимістю та не супроводжується небажаними явищами, за винятком незначної больючості в місці ін'єкції у деяких пацієнтів.

• Необхідним є проведення подальших, більш тривалих досліджень з використанням рентгенологічного, ультразвукового та МРТ-моніторингу стану суглобового хряща для отримання більш точних результатів і визначення найбільш ефективної методики застосування АЗТП при ОА.

Список літератури знаходиться в редакції.

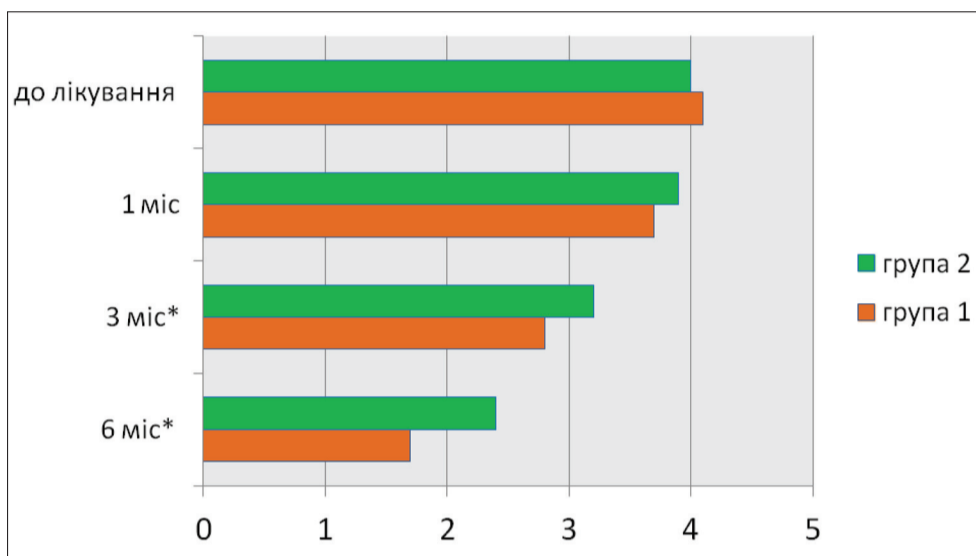


Рис. 1. Динаміка інтенсивності больового синдрому за ВАШ (см) у процесі спостереження

* Різниця між групами достовірна ($p < 0,05$).

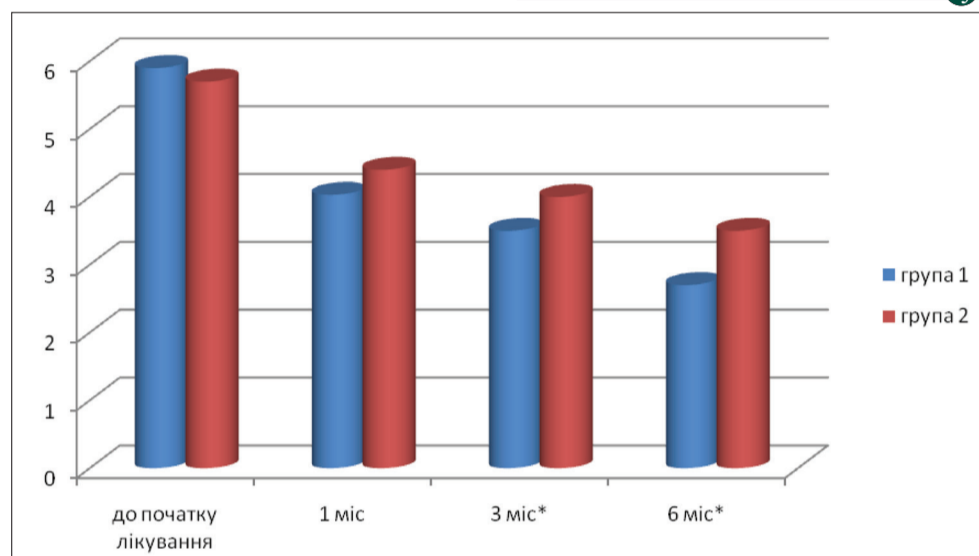


Рис. 2. Функціональний стан хворих у двох групах (за оцінкою сумарного альгофункціонального індексу M.G. Lequesne) у балах

* Різниця між групами достовірна ($p < 0,05$).

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 «Кардіологія, ревматологія,
кардіохірургія»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом

раб.

моб.

E-mail:

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер
«Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»?

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
«Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»?

На какую тему?

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

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторінка». 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

ХУМИРА®

адалимуаб

В терапии язвенного колита

Для лечения язвенного колита средней и высокой степени активности у взрослых пациентов при отсутствии ответа на традиционную терапию, включая терапию кортикостероидами и/или 6-меркаптопурином или азатиоприном, а также при непереносимости или наличии противопоказаний к вышеупомянутой терапии¹



~ **каждый второй** пациент, достигший клинической ремиссии к 8-й неделе лечения, находился в **клинической ремиссии на 52-й неделе** поддерживающей терапии Хумирой®²

До

После

Краткая информация о лекарственном средстве Хумира® (Humira®)

Регистрационное удостоверение: № UA/13612/01/01 от 29.04.2014, действительно до 29.04.2019. **Состав.** 0,8 мл раствора содержат 40 мг адалимуаба. **Форма выпуска.** Раствор для инъекций. **Фармакологические свойства:** рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (IgG1), которое нейтрализует биологические эффекты фактора некроза опухоли альфа (ФНО). **Показания к применению.** Хумира® применяется при болезни Крона и язвенном колите средней и высокой степени активности у взрослых пациентов, не ответивших на традиционную терапию кортикостероидами и/или иммуносупрессантами, или при наличии непереносимости или медицинских противопоказаний к этим видам терапии. **Прочие показания:** ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, псориаз, аксиальный спондилоартрит (анкилозирующий спондилит (АС), аксиальный спондилоартрит без рентгенологического подтверждения АС), бляшечный псориаз. **Способ применения и дозы при болезни Крона и язвенном колите.** **Индукционная терапия. Рекомендуемые дозы при болезни Крона:** 1-й день – 80 мг подкожно, 15-й день – 40 мг подкожно. Если необходимо получить более быстрый клинический ответ, то индукционная доза увеличивается вдвое: 1-й день – 160 мг, 15-й день – 80 мг подкожно. **Рекомендуемые дозы при язвенном колите:** 1-й день – 160 мг, 15-й день – 80 мг подкожно. **Поддерживающая терапия:** подкожно 40 мг 1 раз в 2 недели. При уменьшении клинического ответа возможно увеличение частоты введения до 40 мг 1 раз в неделю. **Побочное действие.** *Очень часто:* инфекции дыхательных путей, лейкопения, анемия, повышение уровня липидов крови, головная боль, боль в животе, тошнота и рвота, повышение уровней печеночных ферментов, сыпь (включая эксфолиативную сыпь), скелетно-мышечная боль, реакции в месте введения. *Часто:* системные инфекции, кишечные инфекции, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции уха,

инфекции ротовой полости, инфекции половых органов, инфекции мочевыводящих путей, грибковые инфекции, инфекции суставов, доброкачественные новообразования, рак кожи (за исключением меланомы), тромбоцитопения, лейкоцитоз, гиперчувствительность, аллергия, гипокалиемия, гиперурикемия, отклонения от нормы концентрации натрия в плазме крови, гипокальциемия, гипергликемия, гипофосфатемия, дегидратация, изменения настроения, тревога, бессонница, парестезии, мигрень, сдавление нервных корешков, нарушение остроты зрения, конъюнктивит, блефарит, отёк глаза, вертиго, тахикардия, артериальная гипертензия, приливы, гематома, кашель, астма, диспноэ, желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, гастроэзофагальный рефлюкс, сухой синдром (синдром Шегрена), зуд, крапивница, экхимозы (включая пурпуру), дерматит (включая экзему), онихоклазия, повышенная потливость, мышечные спазмы, гематурия, почечная недостаточность, боль в груди, отёк, коагуляция и нарушение системы свёртывания крови, положительные тесты на аутоантитела, повышение уровня ЛДГ в плазме крови, медленное заживление. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к адалимуабу или какому-либо другому компоненту препарата, туберкулез или другие тяжелые инфекции, такие как сепсис и оппортунистические инфекции, средне-тяжелая и тяжелая сердечная недостаточность (III/IV класс по NYHA). Полная информация о способе применения, дозах, особенностях применения, взаимодействии с другими лекарственными препаратами, а также полный перечень побочных реакций содержится в инструкции по медицинскому применению (утверждена приказом МЗ Украины № 290 от 29.04.2014).

Условия отпуска. По рецепту.

Производитель – выпуск серии: AbbVie Biotechnology GmbH. Max-Planck-Ring 2, 65205, Wiesbaden, Germany.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ХУМИРА®
2. Sandborn WJ et al. Inflammatory Bowel Disease 2011;17: S4

UAHUG140096

ИНФОРМАЦИЯ О МЕДИЦИНСКОМ ПРЕПАРАТЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ: медицинских и фармацевтических работников.
Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительство компании. Одобрено: октябрь 2014 г.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «AbbVie Biopharmaceuticals GmbH» в Украине:
01032, г. Киев, ул. Жиланская, 110, 8 этаж. тел.: +38 044 498-08-00 факс.: +38 044 498-08-01 abbvie.com

abbvie

Кардосал[®] Плюс

Олмесартан + ГХТЗ

Комбінація олмесартана з гіпотіазидом 20/12,5 демонструє кращий контроль АТ у хворих з помірною та важкою АГ в порівнянні з комбінацією лозартану з гіпотіазидом 50/12,5¹

Більше зниження систолічного артеріального тиску після 8 тижнів терапії олмесартаном з гіпотіазидом (20/25) в порівнянні з ірбесартаном (300/25), валсартаном (160/25) і телмісартаном (80/12,5) у поєднанні з гіпотіазидом (за результатами непрямих порівнянь рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень методом перехресного аналізу і порівняння)²



1. Adapted from LC Rump, Initial combination therapy with olmesartan/hydrochlorothiazide in moderate-to-severe hypertension. Journal of Human Hypertension (2006) 20, 299–301.

2. Adapted from S Ram, Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers in combination with hydrochlorothiazide: a review of the factorial-design studies. The Journal of Clinical Hypertension 2004; 6 (10): 569-77.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ.

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить олмесартану медоксомілу 20 мг та гідрохлоротіазиду 12,5 мг або олмесартану медоксомілу 20 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг.

Показання: лікування есенціальної гіпертонії. Комбінований препарат Кардосал[®] плюс призначений для дорослих пацієнтів, у яких застосування одного лише олмесартану медоксомілу не забезпечує зниження артеріального тиску до необхідного рівня.

Протипоказання: алергічна реакція (гіперчутливість) на діючі речовини, на будь-яку з допоміжних речовин або на інші похідні сульфаніламідів (гідрохлоротіазид також є похідним сульфаніламідів). Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Стійка гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіпонатріємія та клінічно виражена гіперурикемія. Тяжкі порушення функції печінки, холестаза та обструктивні захворювання жовчних шляхів. Другий та третій триместри вагітності.

Побічні реакції: найчастіше при застосуванні препарату виникають такі побічні реакції, як головний біль (2,9%), запаморочення (1,9%), підвищена втомлюваність (1,0%). За детальної інформацією о побічних реакціях звертайтеся до інструкції № 210 від 15.03.2013.

Виробники. Виробництво «in bulk»: ДАІЧІ САНКІО ЮРОУП ГмбХ. Місцезнаходження. Луїпольдштрассе 1, 85276 Пфафенхофен, Німеччина.

Пакування, контроль та випуск серій: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження. Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Представництво виробників в Україні – Берлін-Хемі АГ

Адреса: Київ, ул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для ознайомлення фахівця охорони здоров'я. За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату від 15.03.2013. Дійсно до 15.03.2018.

004-CardPL-01-2014. Дата 25.04.2014.



По лицензии Daiichi Sankyo Europe GmbH



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**